

Festphasengebundene chirale Hydrazine

als Auxiliare in der Asymmetrischen Synthese

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigte

Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Chemiker Jürgen Schooren

aus Mönchengladbach

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. W.-D. Fessner
Mitberichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. J. Lindner
Tag der Einreichung: 09.05.2003
Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2003

Darmstadt 2003

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. W.-D. Fessner danke ich herzlich für die interessante Themenstellung und für seine Diskussionsbereitschaft.

Ferner gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. H. J. Lindner für seine Tätigkeit als Mitberichterstatler.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren bedanke ich mich bei Frau K. Jungk, Herrn K.-O. Runzheimer sowie bei Herrn Dr. S. Braun und Herrn Dr. Meusinger. Frau K. Jungk danke ich außerdem für die Aufnahme der Infrarotspektren. Frau C. Rudolph und Herrn Prof. Dr. J. J. Veith danke ich für die Aufnahmen der Massenspektren. Frau R. Lewerenz sei für die Durchführung der Elementaranalysen gedankt.

Der Degussa AG danke ich für die Bereitstellung größerer Mengen an (*R*)- und (*S*)-Prolin. Herrn W. Grünwald und Herrn M. Ungeheuer von Aventis Pharma Deutschland GmbH danke ich für die großzügige Spende von (*all-R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylesterhydrochlorid.

Frau Katrin Hacke, Herrn Peter Grundmann und Herrn Ingo Riemann sei für die Durchsicht des Manuskriptes und für die Verbesserungsvorschläge gedankt.

Frau Windsor, dem guten Geist des Arbeitskreises, danke ich für ihre Unterstützung in bürokratischen Fragen und für ihre aufmunternden Worte.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in den ganzen Jahren unterstützt haben, und Katrin, die mir gezeigt hat, dass das Leben zu zweit leichter ist.

Schließlich möchte ich mich bei allen anderen nicht namentlich genannten Kollegen im Arbeitskreis und am Institut für Organische Chemie für die gute Zusammenarbeit und die gute Atmosphäre sowie für die zahlreichen Diskussionen bedanken.

Für meine Eltern

Hier mein Geheimnis. Es ist ganz einfach:

Man sieht nur mit dem Herzen gut.

Das Wesentliche ist für die Augen unsichtbar.

Antoine de Saint-Exupéry

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Asymmetrische Synthese	1
1.2	Aminosäuren in der asymmetrischen Synthese	3
1.3	Asymmetrische Synthese mit SAMP und RAMP als chirales Auxiliar	5
1.4	Festphasensynthese	8
1.5	Kombinatorische Chemie	10
1.5.1	Prinzip der kombinatorischen Synthese	11
1.6	Zusammenfassung	13
2	Aufgabenstellung	15
3	Allgemeiner Teil	17
3.1	Chirale Auxiliare an der Festphase	17
3.2	Konzept	22
3.3	Trägermaterial für die Festphasensynthese	25
3.3.1	Polystyrole	25
3.3.2	Tentakelpolymere	28
3.3.3	Lösliche Polymere	30
3.4	Linker	31
3.4.1	Anforderungen an den Linker	32
3.4.2	Linkertypen	33
3.5	Analytik für die Festphasensynthese	34
3.5.1	Colorimetrische Testverfahren	35
3.5.2	IR-Spektroskopie	37
3.5.3	NMR-Spektroskopie an der Festphase	38
3.6	Synthese der Ausgangssubstanz	40
3.7	Synthese der chiralen (<i>S</i>)-Auxiliare	42
3.8	Synthese eines Analogon für das (<i>R</i>)-Enantiomer	44
3.9	Synthese der Keton- und Aldehyd-Hydrazone	47
3.10	Asymmetrische α -Alkylierung der chiralen Hydrazone	49
3.10.1	Spaltung der alkylierten Hydrazone	52
3.11	Asymmetrische 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung	56
3.12	Einführung von alternativen Ankergruppen in die Seitenkette	61
3.12.1	Einführung des Alkohol-Linkers	62
3.12.2	Einführung eines Amino-Linkers	64
3.12.3	Weitere Modifizierungen der Seitenkette	67
3.13	Synthese des chiralen Hilfsreagenzes am polymeren Träger	71

3.13.1	Anbindung an das Merrifield-Harz und Abspaltung der Schutzgruppe	71
3.13.2	Synthese der Ausgangsverbindung mit alternativen Schutzgruppen ..	73
3.13.3	Fixierung des <i>N</i> -Boc- bzw. <i>N</i> -Tritylprolinols und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe	75
3.13.4	Nitrosamierung und Reduktion am Harz	77
3.13.5	Reduktion des festphasengebundenen Nitrosamins mit Natriumdithionit	79
3.14	Qualitativer Nachweis auf freies Amin mit Farbttests	82
3.15	Bestimmung der Beladung über Fmoc-Abspaltung	83
3.16	Eine alternative Synthesestrategie	86
3.17	Synthese der Hydrazone am Harz.....	89
3.18	Asymmetrische α -Alkylierung an festem Träger	91
3.18.1	Abspaltung der alkylierten Produkte vom polymeren Träger	92
3.19	Polymerunterstützte asymmetrische 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung	97
3.20	Neue festphasengebundene Hydrazine	100
4	Zusammenfassung	103
5	Experimenteller Teil	109
5.1	Chemikalien und Lösemittel	109
5.2	Geräte	109
5.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Synthesen in Lösung	111
5.3.1	AAV1: Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid	111
5.3.2	AAV2: Einführung der Formamid-Schutzgruppe	111
5.3.3	AAV3: O-Alkylierung.....	112
5.3.4	AAV4: Spaltung der Formamid-Schutzgruppe.....	112
5.3.5	AAV5: Nitrosierung der Aminofunktion	112
5.3.6	AAV6: <i>N</i> -Alkylierung	113
5.3.7	AAV7 : Einführung der Trityl-Schutzgruppe.....	113
5.3.8	AAV8: Einführung der TBDMS-Schutzgruppe	113
5.3.9	AAV9: Einführung der TMS-Schutzgruppe	114
5.3.10	AAV10: Einführung der Fmoc-Schutzgruppe.....	114
5.3.11	AAV11: Einführung der Tosyl-Schutzgruppe	114
5.3.12	AAV12: Einführung der Boc-Schutzgruppe	115
5.3.13	AAV13: Bildung der Hydrazone.....	115
5.3.14	AAV14: α -Alkylierung der Hydrazone	115
5.3.15	AAV15: Ozonolyse	116
5.3.16	AAV16: Asymmetrische 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung	116
5.3.17	AAV17: Reduktive Spaltung der Hydrazine	116
5.4	Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Synthesen an der Festphase.....	117
5.4.1	AAV18: Reinigung des Harzes	117

5.4.2	AAV19: Kupplung mit dem Harz	118
5.4.3	AAV20: Abspaltung der Formamid-Schutzgruppe am Harz.....	118
5.4.4	AAV21:Trityl- bzw. Boc-Abspaltung am Harz.....	118
5.4.5	AAV22: Chloranil-Test	119
5.4.6	AAV23: Isatin-Test	119
5.4.7	AAV24: Einführung der Fmoc-Schutzgruppe am Harz.....	119
5.4.8	AAV25: Bestimmung der Beladung am Harz mittels Fmoc-Abspaltung	119
5.4.9	AAV26: Nitrosierung der Aminofunktion.....	120
5.4.10	AAV27: Reduktion der Nitrosofunktion.....	120
5.4.11	AAV28: Bildung der Hydrazone	120
5.4.12	AAV29: α -Alkylierung der polymergebundenen Hydrazone.....	121
5.4.13	AAV30: Asymmetrische 1,2-Addition am Harz.....	121
5.4.14	AAV31:Abspaltung vom Hydrazin-Harz	121
5.5	Synthesen in homogener Lösung	122
5.6	Synthesen an der Festphase	221
6	Literaturverzeichnis	242
7	Anhang: IR-Spektren.....	263

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Aloc	Allyloxycarbonyl-
Ar	Aromat
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl-
Bn	Benzyl-
Bu	Butyl-
BuLi	Butyllithium
d	Dublett
DABITC	4-Dimethylamino-azobenzol-4'-isothiocyanat
DC	Dünnschichtchromatografie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan- <i>p</i> -benzochinon
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuß
dest.	destilliert
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMT	4,4'-Dimethoxy-triphenylchlormethan
DVB	Divinylbenzol
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß
Et	Ethyl-
<i>et al.</i>	et altera
ETC	Elektronentransferkatalysators
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl-
FT-IR	Fourier-Transformations-IR-Spektroskopie
h	Stunde

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Hz	Hertz
IR	Infrarot
i-Pr	Isopropyl-
kB	komplexer Bereich
konz.	konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	Molare
m	Multipllett
MAS	magic-angle-spinning
Me	Methyl-
MGI	Malachitgrün
min	Minuten
MPEG	Polyethylenglycolmonomethylether
MS	Massenspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
NF31	4-Nitrophenyl-5-{ <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -[4-(4-nitrophenyl)azo]phenyl}amino-3-oxapentanoat
N	Normale
nm	Nanometer
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> , Kernmagnetische Resonanz
NPIT	Nitrophenylisothiocyanat- <i>O</i> -trityl
p	Pentett
PEG	Polyethylenglycol
Ph	Phenyl-
POEPOP	Polyoxyethylenpolyoxypropylen
POEPS	Polyoxyethylenpolystyrol
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
PS	Polystyrol
q	Quartett
R	organischer Rest
<i>rac</i>	racemisch
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SABP	(S)-1-Amino-2-Benzylloxymethylpyrrolidin
SAMP	(S)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
SAMEP	(S)-1-Amino-2-methoxyethoxymethylpyrrolidin
t	Triplett
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl-
TCT	2,4,6-Trichloro-[1,3,5]-triazin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl-
TMS	Trimethylsilyl-
TNBS	2,4,6-Trinitrobenzolsulfonsäure
Tos	Tosyl-
Trt	Trityl-
TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
UV	Ultraviolett

1 Einleitung

Die Suche nach immer neuen biologisch aktiven Molekülen und deren Synthese stützen sich zu einem nicht unerheblichen Teil auf die modernen Entwicklungen der organischen Chemie. Dabei kann diese auf die Methoden der asymmetrischen Synthese mit ihren oftmals ausgereiften Lösungen zurückgreifen. Jüngste Entwicklungen an neuen Synthesemethoden sind u. a. die festphasenunterstützte Synthese und mit dieser inhaltlich verbunden die kombinatorische Chemie. Wurden diese Methoden anfangs eher als Kuriositäten belächelt, so sind sie mittlerweile aus keinem Laboratorium der pharmazeutischen Industrie mehr wegzudenken.

1.1 Asymmetrische Synthese

Die Natur und das Leben basieren auf der Existenz chiraler Moleküle. Diese Molekülsorte zeichnet sich durch das Fehlen einer Drehspiegelachse S_n aus und existiert grundsätzlich in zwei stereoisomeren Formen, den Enantiomeren, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten und daher nicht deckungsgleich sind. Enantiomere treten mit der chiralen Umgebung jeweils unterschiedlich in Wechselwirkung und entfalten dadurch meist unterschiedliche biologische Aktivität. Bei chiralen Molekülen dominiert in der Natur meist nur eine Form der beiden Enantiomeren.^[1]

Die Herausforderung an die chemische Synthese von Natur- und Wirkstoffen besteht nun darin, höchst selektiv nur eine der beiden enantiomeren Formen zu generieren. Im Wesentlichen existieren drei unterschiedliche Ansätze zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen:

- 1) Synthese beider Enantiomere als Racemat und anschließende Racemat-spaltung,
- 2) Verwendung enantiomerenreiner Edukte (chiral pool),
- 3) Asymmetrische Synthese (chemische Methoden, Enzyme^[2, 3]).

Unter asymmetrischen Synthesen versteht man Reaktionen, bei denen aus einer prochiralen eine chirale Gruppierung so erzeugt wird, dass die stereoisomeren Produkte in ungleichen Mengen entstehen.^[4]

Prochirale Gruppierungen besitzen nur eine einzige Symmetrieebene, die das Molekül in zwei zueinander enantiotope Halbräume unterteilt. Bei einer asymmetrischen Synthese muss die Aktivierungsenergie eines der Übergangszustände auf dem Weg zu den jeweiligen Enantiomeren energetisch niedriger liegen als die des anderen. Dies wird durch den Einfluss einer zusätzlichen uniformen Chiralitätsinformation erreicht, wodurch die Symmetrie der konkurrierenden Übergangszustände durch diastereomorphe Modifikation aufgehoben wird.^[1]

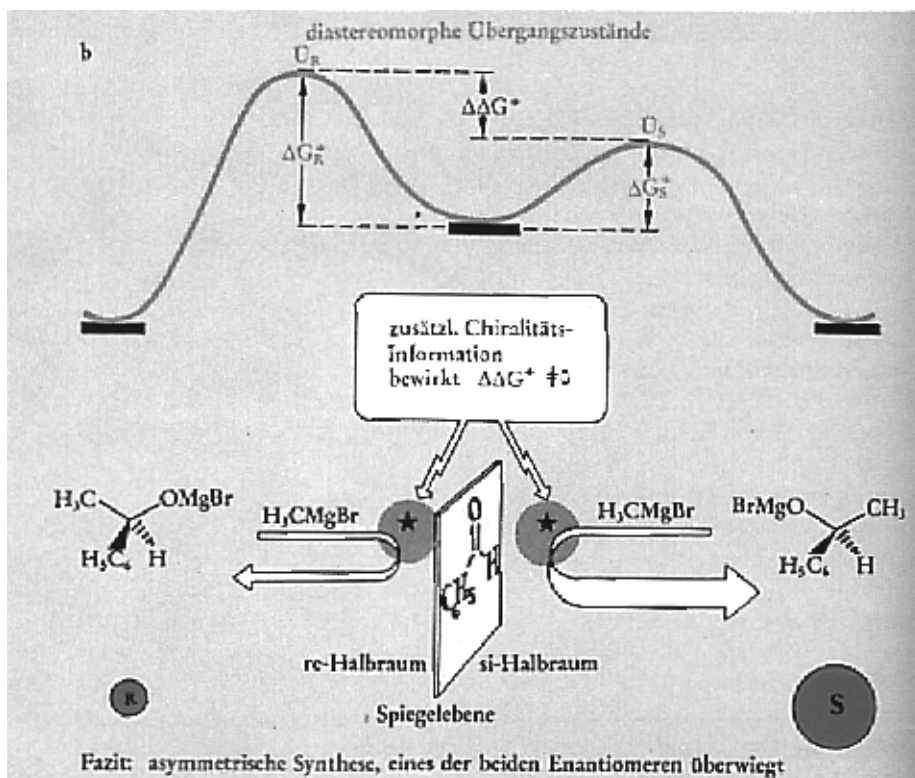


Abb. 1: Energiediagramm der Übergangszustände bei der asymmetrischen Synthese.^[1]

Eine asymmetrische Synthese kann durch chirale Modifizierung des Substrats, mit chiral modifizierten Reagenzien oder mit Hilfe von chiralen Katalysatoren sowie unter Einwirkung chiraler Solventien durchgeführt werden.

Werden chirale Auxiliare eingesetzt, so sollten diese zu einer hohen asymmetrischen Induktion führen und nach der Umsetzung leicht vom Produkt abtrennbar sein. Das verwendete chirale Auxiliar sollte idealerweise kostengünstig und in beiden enantiomeren Formen gut zugänglich sein. Eine Rückgewinnung in unverminderter

optischer Reinheit ist dabei wünschenswert.^[1] Es liegt nahe, sich hierfür aus schon vorhandenen asymmetrischen Quellen der Natur zu bedienen.

1.2 Aminosäuren in der asymmetrischen Synthese

Viele Enzyme fungieren als erstaunlich wirksame asymmetrische Katalysatoren, welche die Substrate hoch effektiv und hoch selektiv umzusetzen vermögen. Angetrieben, diese Eigenschaften der Enzyme zum Teil zu imitieren, bedienten sich die Chemiker bevorzugt aus dem „Chiral Pool“ der natürlichen Aminosäuren, die zu unzähligen Auxiliaren, Katalysatoren und Liganden modifiziert wurden, wobei sowohl die Amin- als auch die Carboxylfunktion umgewandelt oder gar ganz eliminiert wurden. Unmodifizierte Aminosäuren oder Peptide werden seltener als Katalysatoren verwendet.^[5]

In ersten Studien zur peptidvermittelten Katalyse richteten Forscher ihr Augenmerk vorwiegend auf die zwei Enden eines Spektrums möglicher Katalysatoren: kleine, von der Konformation her starre Aminosäuren oder cyclische Dipeptide, sowie große Peptide, die eine bestimmte Tertiärstruktur in Lösung annehmen.^[5]

Eine häufig eingesetzte Aminosäure ist Prolin. Sie findet unter anderem Verwendung als Ligand in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse und zur chiralen Modifikation in der heterogenkatalysierten Hydrierung. Des weiteren kann Prolin selbst als ein effektiver Organokatalysator in verschiedenen wichtigen asymmetrischen Transformationen fungieren, wie der allseits bekannten Aldol-, Mannich- und Michael-Reaktion.^[6, 7]

Einer der Gründe für die Verwendung von Prolin in der Katalyse liegt in der chemischen Struktur, welche die Bifunktionalität mit einem Carbonsäure- und einem Aminanteil beinhaltet. Diese beiden funktionellen Gruppen können beide als Säure oder Base agieren und ähnlich einer Enzymkatalyse auch synergistisch eine chemische Reaktion vereinfachen. Während Enzyme typischerweise mehrere verschiedene funktionelle Gruppen in ihrem Katalysemechanismus verwenden, entwickelt sich die bifunktionelle asymmetrische Katalyse zu einem erfolgreichen Konzept im Labor. Als chiraler, zweifach koordinierender Ligand besteht weiterhin die Möglichkeit zur Bildung von katalytisch aktiven Metallkomplexen.

Während diese Eigenschaften auch auf alle anderen Aminosäuren zutreffen, weist Prolin im Vergleich zu den anderen Aminosäuren einige Besonderheiten auf:^[7]

- auf Grund des Pyrrolidingerüsts besitzt Prolin einen höheren pK_a -Wert,
- seine Metallkomplexe bilden Bicyclo[3.3.0]octan-Ringsysteme,
- seine Aminokatalyse ist äußerst effektiv, wobei eine Lewis-Basen-Typ-Katalyse die auf Iminium- und Enaminbasierenden Umformungen erleichtert,
- das Carboxylat nimmt als Brønsted-Cokatalysator an der Aminokatalyse teil.

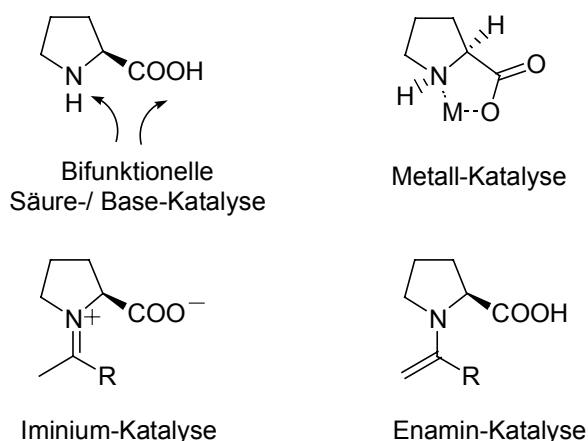
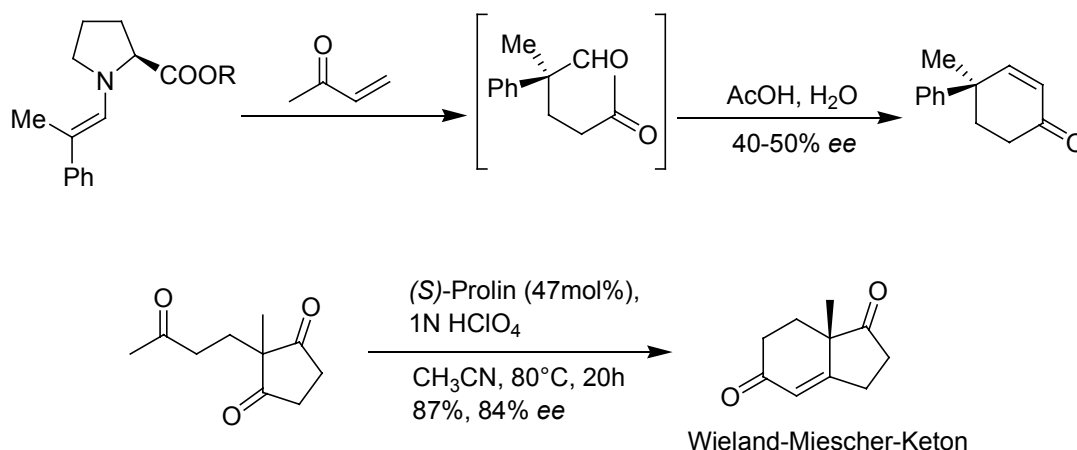


Abb. 2: Aktive Zwischenstufen bei unterschiedlichen Prolin-Katalysemechanismen.

Die erste asymmetrische Synthese mittels Enamin-Reaktion basierend auf (*S*)-Prolin stammt aus dem Jahre 1969 von *Yamada et al.*^[8]



Schema 1: Yamadas asymmetrische Robinson-Anellierung (oben) und Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion (unten).

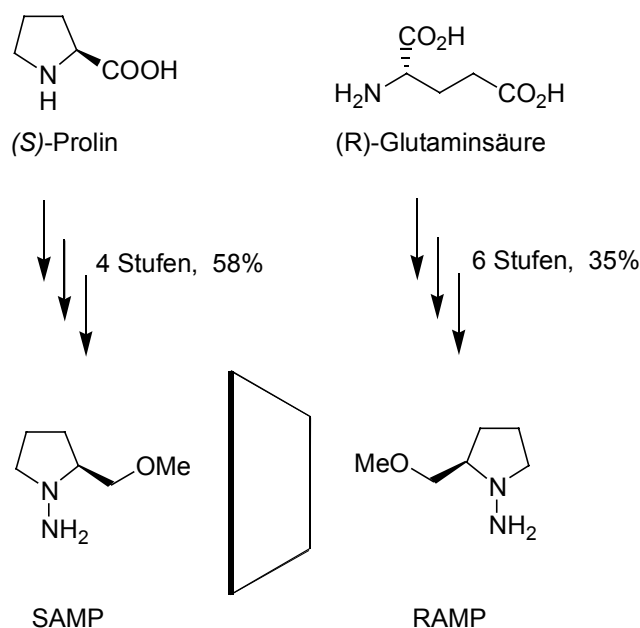
Kurz darauf folgten zwei Arbeitsgruppen mit der nach ihnen benannten Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion, einer intramolekularen Aldol-Reaktion von Triketonen.^[9-11]

Von großem präparativem Interesse sind weiterhin von Prolin abgeleitete Reagenzien wie der Corey-Bakshi-Shibata-Katalysator^[12] und besonders das für diese Arbeit wichtige Enders-Auxiliar SAMP.^[13]

1.3 Asymmetrische Synthese mit SAMP und RAMP als chirales Auxiliar

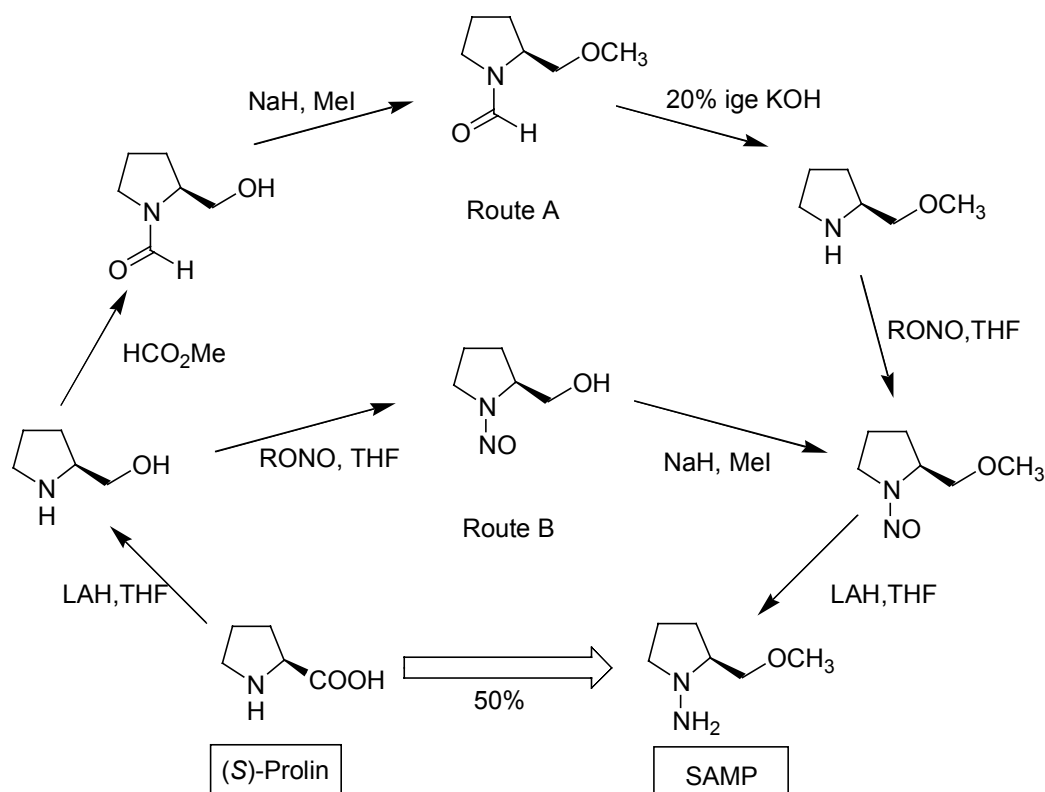
Die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen, welche sich in Nachbarschaft zu einer Carbonylgruppe befinden, in einer regio-, diastereo- und enantioselektiven Weise ist eine der wichtigsten Verfahrensweisen in der organischen Chemie. Während die klassische Enolat-Chemie gewöhnlich von unerwünschten Nebenreaktionen begleitet wird, führen die entsprechenden Imin-Derivate meist zu besseren Ausbeuten und Selektivitäten.

Als chirale Auxiliare mit hoher asymmetrischer Induktion haben sich das Hydrazin (S)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP) und sein Enantiomeres (RAMP) zur stereoselektiven Herstellung von hoch enantiomerenangereicherten Synthesebausteinen und Naturstoffen bewährt.^[13]



Schema 2: Die chiralen Auxiliare SAMP und RAMP.

Das Hydrazin-Derivat SAMP kann aus der Aminosäure (S)-Prolin nach erprobtem Verfahren im Multigramm-Maßstab hergestellt werden, wogegen das (R)-Isomere RAMP aus ökonomischen Gründen besser aus der (R)-Glutaminsäure zugänglich ist (Schema 2). In Schema 3 sind Varianten der Syntheseroute für SAMP dargestellt.^[14-17]



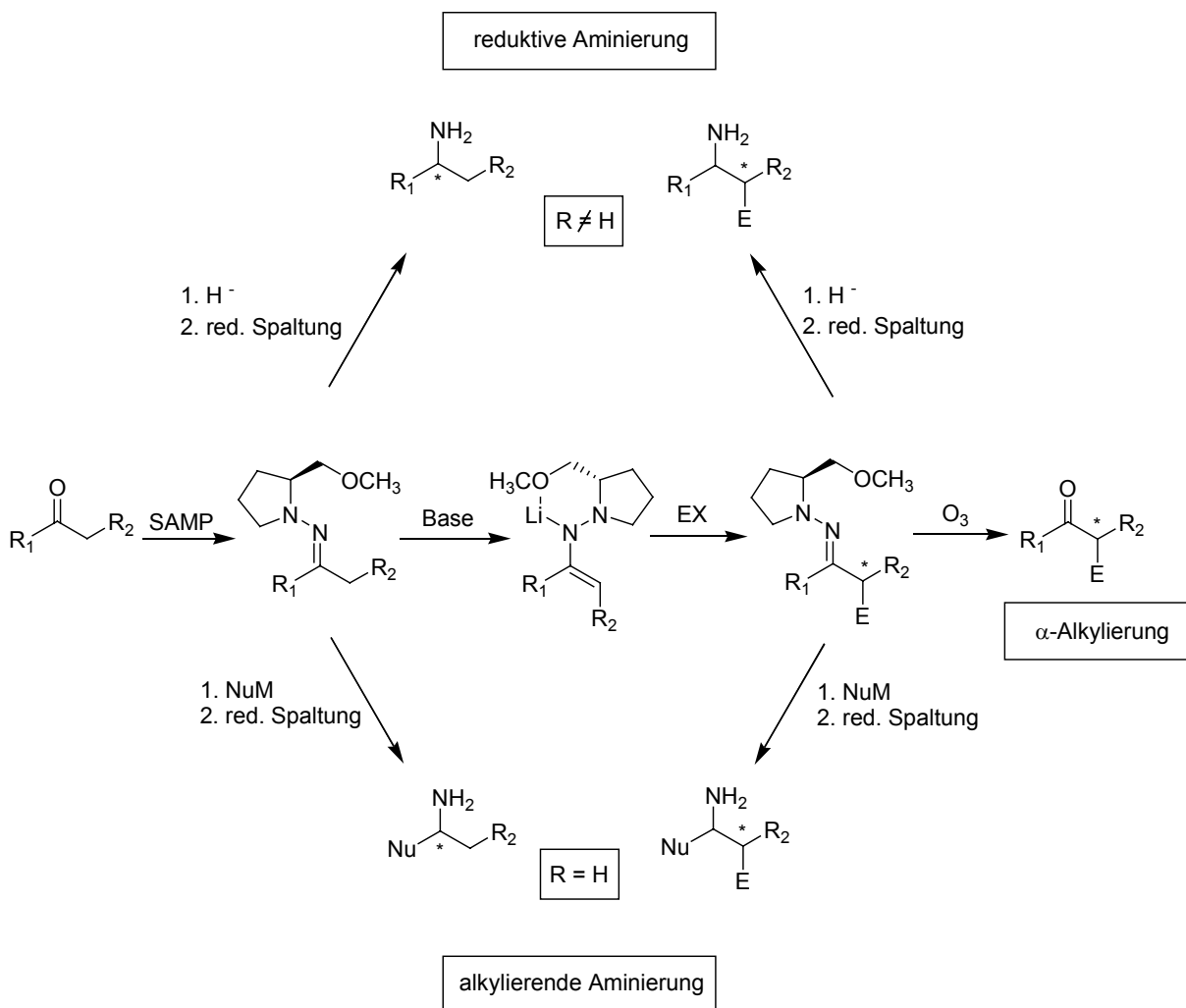
Schema 3: Verschiedene Syntheserouten des SAMP.

Das toxische 1-Nitroso-2-methoxymethylpyrrolidin in der Synthesesequenz lässt sich durch die Anwendung des Hofmann-Abbaus eines Harnstoffderivates vermeiden.^[17]

Die enantioselektiven Synthesen mit SAMP oder RAMP lassen sich generell in vier Gruppen einteilen.

Bei der ersten Gruppe von Reaktionen werden Carbonylverbindungen in die entsprechenden Hydrazone überführt, metalliert und mit Elektrophilen umgesetzt. Nach Abspaltung des Auxiliars gelangt man zu α -funktionalisierten Aldehyden und Ketonen. Als Elektrophile können hierbei z.B. Alkylhalogenide (α -Alkylierung), α,β -ungesättigte Carbonsäureester (Michael-Addition), Aldehyde (Aldol-Reaktion) und Chlorsilane (α -Silylierung) eingesetzt werden (Schema 4).^[14, 16, 17]

Die zweite Gruppe umfasst die 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung von Aldehyd-Hydrazone mit anschließender reduktiver N-N-Bindungsspaltung. Durch Kombination dieser Methode mit der schon weiter oben genannten α -Modifizierung sind α,β -substituierte Amine zugänglich (Schema 4).^[18]



Schema 4: Stereoselektive Synthese von chiralen Aldehyden, Ketonen und Aminen.

In der dritten Gruppe werden SAMP oder RAMP als chirale Stickstoffnucleophile in einer 1,4-Addition an aktivierte Doppelbindungen eingesetzt. So führt z.B. bei der Verwendung von α,β -ungesättigten Carbonsäureestern eine intramolekulare Tandem-Michael-Addition zu cyclischen β -Aminosäuren.^[19]

Ein vierter Anwendungsbereich wurde mit stereoselektiven Umlagerungsreaktionen wie der Caroll- und der 2,3-sigmatropen Wittig-Reaktion für die Hydrazone-methode erschlossen, wobei polyfunktionelle Ketone erhalten werden.^[20-22]

Daneben fand die SAMP-Hydrazon-Methode auch bei der asymmetrischen Synthese von Organometallverbindungen Verwendung, hier besonders bei der Synthese von chiralen Ferrocenen.^[13]

1.4 Festphasensynthese

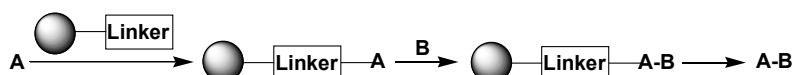
Der Begriff der Festphasensynthese wurde maßgeblich durch den (automatisierten) Aufbau von Peptidketten nach Merrifield geprägt.^[23, 24] Seit den Pionierarbeiten in den 60er Jahren ist es zu einer ständigen Weiterentwicklung auf diesem Gebiet gekommen. Mittlerweile werden Festphasensynthesen von Polypeptiden, Oligonucleotiden und ansatzweise von Oligosacchariden routinemäßig durchgeführt.^[25] Daneben konnten immer mehr Versuchsprotokolle aus der Lösungsschemie für die Synthese an der Festphase modifiziert werden. Dadurch steht dem Synthesechemiker mittlerweile fast die komplette Palette an Reaktionen für den Aufbau von „kleinen Molekülen“ zur Verfügung.^[26-29] Durch diese Vielzahl neuer Reaktionen am polymeren Träger können beispielsweise sogar Bibliotheken komplexer Naturstoffe aufgebaut werden.^[30-33]

Generell versteht man unter Festphasensynthese die Fixierung eines Substrates an ein hochmolekulares Trägermaterial, meist quervernetztes Polystyrolharze, wodurch eine Verbesserung der physikalischen Trennung erreicht wird. Anschließend erfolgt die Umsetzung des fixierten Moleküls und abschließend die Abspaltung vom Träger (Abb. 3, Methode A). Diese Synthesestrategie hat gegenüber der Chemie in homogener Lösung einige Vorteile:^[34]

- Reagenzien können in hohem Überschuss zugegeben werden, um zu vollständigen Umsätzen zu gelangen,
- die Produkte können durch einfaches Auswaschen des Harzes gereinigt werden,
- es liegt eine Pseudoverdünnung vor, da die fixierten Substrate durch die Polymermatrix räumlich getrennt sind,
- eine einfache, vollständige Automatisierung von Reaktionssequenzen ist möglich.

Für die Synthese an der Festphase ist die Auswahl des Trägermaterials und einer geeigneten Ankergruppe, dem Bindeglied zwischen Substrat und Träger, von essenzieller Bedeutung. Beide müssen unter den gegebenen Reaktionsbedingungen chemisch inert, gleichzeitig aber auch leicht und selektiv vom Produkt abspaltbar sein. Ein für die verschiedensten Reaktionen universell einsetzbarer Linker existiert naturgemäß nicht. Daher schränkt die Auswahl des Linkers und Trägermaterials die Zahl der durchführbaren Reaktionen stark ein. Außerdem sind die Reaktionsbedingungen aus der Chemie in homogener Lösung nicht ohne weiteres auf die Festphase zu übertragen, sondern es müssen vielmehr neue oder entsprechend modifizierte Syntheseprotokolle erarbeitet werden.^[29, 34, 35] Weiterhin erfordern die Kupplung an und die Abspaltung vom Träger weitere Syntheseschritte.

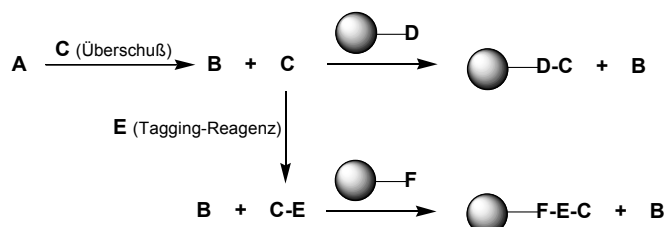
Methode A: Synthese an fester Phase



Methode B: Polymergebundene Reagenzien und Katalysatoren



Methode C: Polymergebundene Abfangreagenzien



Methode D: "Capture-Release"-Methode

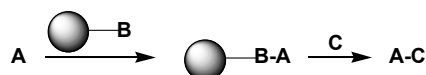


Abb. 3: Anwendungen für polymergebundene Reagenzien.

Neben der klassischen Festphasensynthese (Abb. 3, Methode A) rückt neuerdings die polymerunterstützte Synthese in Lösung unter Verwendung von funktionalisierten Polymeren in den Vordergrund.^[36-38] Die bedeutsamste Gruppe dieser

funktionalisierten Polymere bilden die stöchiometrisch einzusetzenden polymergebundenen Reagenzien (Abb. 3, Methode B).^[39-41] Eine weitere Variante umfasst die Abfangreagenzien, so genannte Scavenger, die aus einem Reaktionsansatz überschüssig gelöste Reaktionspartner und Nebenprodukte entfernen (Abb. 3, Methode C).^[42-44] Dies kann im Spezialfall durch eine zusätzliche Funktionalisierung des zu entfernenden Moleküls (Tagging) erleichtert werden.

Um eine Hybridform aus Methode A und B handelt es sich bei der „capture-release“-Methode, bei der das Substrat als aktiviertes Intermediat fixiert wird. Nach der Reinigung wird das gebundene Intermediat der nächsten Transformation unterzogen (Abb. 3, Methode D).^[45]

Ein neuer Trend in der Chemie der Zweiphasenreaktionen macht sich die Eigenschaften hochfluorierter Reagenzien und Lösungsmittel zunutze. Die hohe Hydrophobie dieser fluorierten Lösungsmittel sowie die Unmischbarkeit mit vielen gängigen organischen Lösemitteln rechtfertigen es, neben der wässrigen und organischen Phase von einer dritten, fluorigen Phase zu sprechen.^[46] Ein Vorteil dieser Lösemittel ist ihre thermoregulierbare Mischbarkeit. Bei Raumtemperatur existiert ein Zweiphasengemisch, das bei Erhitzen in ein monophasiges System übergehen kann. Nach Reaktionsende wird abgekühlt und die Phasen trennen sich wieder, wobei die entsprechend perfluorierten Reagenzien in der Fluorphase und das Produkt in der organischen Phase bleiben.^[47, 48]

Die Festphasensynthese hat sich zu einem festen Bestandteil der kombinatorischen Chemie entwickelt, nicht nur durch die mittlerweile mannigfaltigen Syntheseprotokolle, sondern auch wegen einer möglichen Automatisierung.

1.5 Kombinatorische Chemie

Die Erschließung neuer, biologisch aktiver Leitstrukturen ist eine nicht endende Herausforderung an die organische Synthese. Aktuelle Beispiele sind u.a. die Synthese von Epothilon^[49] und Vancomycin^[50, 51]. Eine Quelle biologisch aktiver Wirkstoffe stellen Naturstoffe dar, die meist aus Flora und Fauna oder Fermentationsprozessen isoliert werden.^[52] Angesichts der strukturellen Vielfalt von Naturstoffen ist das Erkennen einer Aktivität für eine spezifische biologische Zielsetzung ein schwieriger und zeitaufwendiger Prozess.^[53]

Dem gegenüber steht die rasante Entwicklung in der Molekularbiologie und der Gentechnologie, die in den vergangenen Jahren die biomedizinische Forschung grundlegend verändert hat. Es ist mittlerweile möglich, Proteine zu identifizieren und bereitzustellen, die unmittelbar mit einer Krankheit in Verbindung stehen. Durch die Strukturaufklärung der Proteine können Ursachen für Krankheiten auf molekularer Ebene verstanden und neue Wege zu rationalem Wirkstoffdesign eröffnet werden.^[54, 55]

Ein weiterer Vorteil besteht im Aufbau von effizienten *in-vitro* Testsystemen, die pro Tag tausende von neuen Substanzen auf ihre biologische Aktivität untersuchen können. Sogar kleinste Substanzmengen können so zuverlässig getestet werden. Dieses so genannte „High-Throughput-Screening“ setzt jedoch zum Auffinden neuer Leitstrukturen eine große Zahl von Testsubstanzen mit hoher struktureller Diversität voraus.^[56]

Das sequenzielle Konzept der konventionellen organischen Chemie, bei der eine Substanz nach der anderen synthetisiert wird, stößt an seine Grenzen und die Bereitstellung neuer Testverbindungen wird zum Engpass bei der Wirkstoffsuche.^[34] Die neuen, gestiegenen Anforderungen an die Synthese-Chemie führten letztendlich zur Entwicklung der kombinatorischen Chemie, die sich innerhalb weniger Jahre zu einer ernstzunehmenden Methode in der Wirkstoffforschung entwickelt hat.

1.5.1 Prinzip der kombinatorischen Synthese

Das Wesentliche der kombinatorischen Chemie ist ihre Fähigkeit, sehr schnell eine große Zahl chemischer Substanzen zu erzeugen. Entsprechend ihrer Herkunft werden die so produzierten Substanzen in so genannten Verbindungsbibliotheken zusammengefasst.^[57-59]

Nach kombinatorischen Prinzipien lassen sich entweder diskrete Einzelsubstanzen oder definierte Mischungen von Zielmolekülen herstellen. Einzelsubstanzen werden durch eine schnelle, orts aufgelöste Parallelsynthese erhalten: In n Reaktionsgefäßen werden n verschiedene Substanzen mit derselben Synthesemethode gleichzeitig synthetisiert. Dafür ist eine effiziente automatisierte Reaktionsführung eine Grundvoraussetzung.^[34]

Eine definierte Mischung kann durch die Verwendung der so genannten „mix and split“-Methode erhalten werden.^[60] Das Prinzip dieser Technik wird in Abb. 4 grafisch erläutert. Zunächst werden beispielsweise drei unterschiedliche Startmoleküle (A_1 - A_3) an einen polymeren Träger fixiert, diese daraufhin gemischt und anschließend in drei äquimolare Mischungen aufgeteilt, die jeweils portionsweise mit den Reaktionspartnern B_1 - B_3 umgesetzt werden. Dies führt zu insgesamt neun neuen, definierten Verbindungen. Der Synthesecyclus bestehend aus Mischen, Aufteilen und Reaktion kann durch Zugabe weiterer Reaktionspartner C_1 - C_3 wiederholt werden. Da sich auf jedem Polymerkügelchen (bead) nur genau eine Verbindung befindet, kann in nur neun Syntheseschritten eine Substanzbibliothek aus insgesamt 27 Verbindungen hergestellt werden. Bis zur Abspaltung vom Harz liegen also quasi Einzelsubstanzen vor, da die Polymerkügelchen mechanisch separiert werden können. Dieses Konzept ist auch unter dem Begriff „one bead - one compound“ bekannt.^[61]

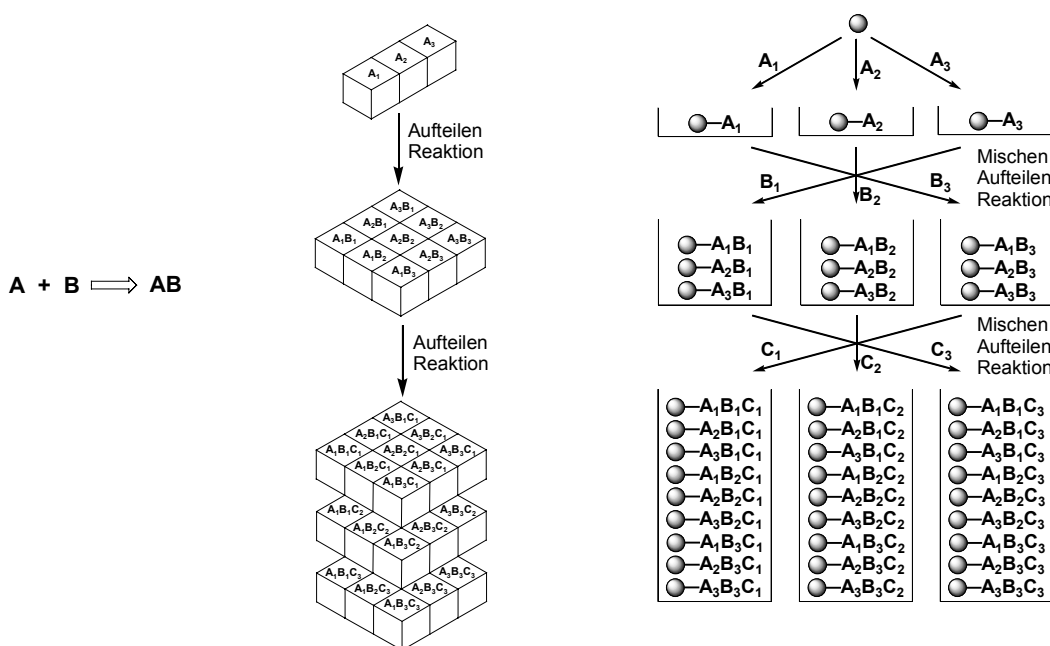


Abb. 4: Konventionelle Synthese (links), Parallelsynthese (Mitte) und „Mix and split“-Methode (rechts).

Zur Identifikation einer Testsubstanz aus einer Mischung nach positivem Screening sind verschiedene Verfahren zur so genannten Dekonvolution entwickelt worden.^{[62-}

^{64]} Bei dieser Vorgehensweise werden Teile der ursprünglich aktiven Mischung neu

synthetisiert und auf ihre Aktivität getestet. Schrittweise kann so die aktive Substanz ermittelt werden. Bei langen Synthesesequenzen ist dieses Verfahren jedoch sehr aufwendig und weniger empfehlenswert.

Daher wurden verschiedene Verfahren zur unabhängigen Markierung (tagging) der Beads entwickelt. Wird eine Substanz positiv getestet, kann anhand der angebrachten Kennzeichnung (tag) sofort eindeutig auf die Synthesesequenz und damit auf die Verbindung geschlossen werden. Diese Markierungen können dabei sehr unterschiedlich sein. Sie reichen von chemisch angebundenen Reportermolekülen bis hin zu Miniaturradiansendern in der Polymermatrix.^[65, 66] Der Nachteil der Reportermoleküle liegt in dem zusätzlichen Syntheseaufwand und der eingeschränkten Reaktionsbedingungen auf Grund der benötigten Orthogonalität zum Reporter.^[67, 68]

Einfacher ist die Situation, wenn das Screening am Polymerkügelchen durchgeführt wird, da das aktive Bead per Hand aussortiert werden kann. Anschließend kann die Substanz vom Polymer abgespalten und den gängigen Analysenmethoden unterworfen werden. Alternativ lassen sich aktive Substanzen auch „on bead“ analysieren, obwohl hier die entsprechenden Verfahren noch nicht optimiert sind.^[61]

1.6 Zusammenfassung

Die kombinatorische Chemie hat sich in den unterschiedlichsten Forschungsgebieten zu einem wertvollen Standardwerkzeug profiliert. Hierzu zählen die Wirkstofffindung in der pharmazeutischen Forschung, die molekulare Erkennung in der Biologie und die asymmetrische Synthese in der organischen Chemie. Darüber hinaus dient mittlerweile das Prinzip der Kombinatorik auch der Entwicklung von neuen Katalysatoren und Werkstoffen. Die hohen Erwartungen, durch neu geschaffene Substanzbibliotheken mittels der kombinatorischen Chemie entsprechend viele neue Pharma-Leitstrukturen zu finden, konnten leider nicht erfüllt werden. Vielmehr hat sich gezeigt, dass biologische Relevanz, das Design und die Diversität einer Substanzbibliothek von wesentlich größerer Bedeutung sind.^[42, 55]

Die Festphasensynthese hat sich durch die „mix und split“-Technik und schnelle, automatisierte und effiziente Aufreinigungsmethoden als beste Methode zur Herstellung von Substanzbibliotheken etabliert. Außerdem ist ein Stand der

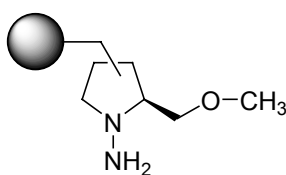
Festphasensynthese erreicht, der es ermöglicht, komplexe Zielmoleküle wie Naturstoffe auch in zweistelligen Synthesestufen zu synthetisieren.^[69]

2 Aufgabenstellung

Die Festphasensynthese ist mittlerweile aus der organischen Chemie nicht mehr wegzudenken. Ein Grund dafür ist die Verwendung beim Aufbau von Substanzbibliotheken im Rahmen der kombinatorischen Chemie. Daneben haben sich polymergebundene Reagenzien durch ihre leichte Abtrennbarkeit bei organischen Synthesen bewährt. Mit den polymergebundenen Abfangreagenzien, den so genannten Scavengern, steht weiterhin eine Alternative bei der Aufreinigung von Reaktionsansätzen zur Verfügung. Das Gebiet der polymergebundenen chiralen Auxiliare fand dagegen bisher kaum Beachtung.

Demgegenüber existieren in der Chemie in Lösung diverse chirale Auxiliare zur Einführung von Stereoinformationen in ein Zielmolekül. Ein solches vielseitig einsetzbares Auxiliar ist das Enders-Reagenz SAMP. So wird die SAMP-Methode standardmäßig zur Bildung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen eingesetzt. Mögliche Reaktionen sind hierbei die α -Alkylierung von Carbonylverbindungen, die Michael- und die Aldol-Reaktion aber auch Umlagerungsreaktionen wie die 2,3-Wittig- oder die Carroll-Umlagerung. Daneben können chirale Amine durch die nucleophile Addition an die C-N-Doppelbindung erhalten werden. Anwendungen beispielsweise bei der Synthese von Saragossasäure A, (*R,S*)-Dianeackeron oder (-)-Malyngolide veranschaulichen, dass auch komplexe Moleküle zum Synthesepotenzial von SAMP gehören. Der Einsatz in der pharmazeutischen Industrie und nicht nur zu didaktischen Zwecken an der Universität zeigt ferner die gute Handhabbarkeit dieses Reagenz.

In dieser Arbeit sollte daher versucht werden, das breite Anwendungsspektrum von SAMP auch auf die Festphasensynthese zu übertragen. Hierbei wurde als Trägermaterial das Merrifield-Harz ausgewählt, ein kostengünstiges quervernetztes Polystyrolharz. Zur permanenten Anbindung könnte hierfür direkt die Seitenkette des SAMP dienen.



Das chirale Auxiliar sollte daraufhin am polymeren Träger stufenweise nach der bewährten SAMP-Syntheseroute aufgebaut werden, wobei für jede Synthesestufe eine qualitative und/oder auch quantitative Analytik etabliert werden sollte. Um bei späteren Kupplungsreaktionen flexibler zu sein, sollte auch noch der Aufbau von alternativen Ankern in Betracht gezogen werden. Im Erfolgsfall war der potentielle Einfluss der Polymermatrix auf die asymmetrische Induktion zu Synthesen mit dem freien Auxiliar in homogener Lösung zu bestimmen.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Chirale Auxiliare an der Festphase

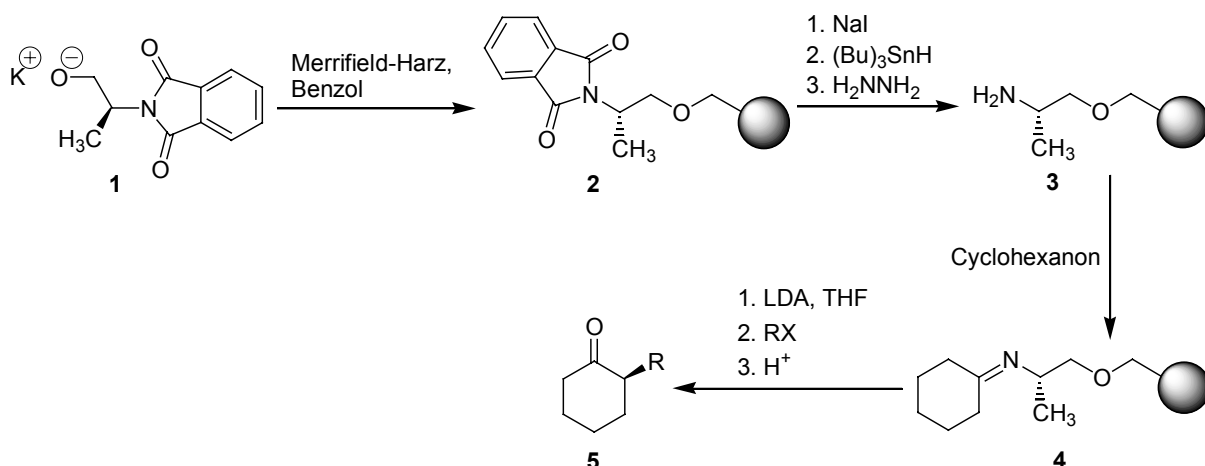
Der Aufbau von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen war lange Zeit ein vorrangiges Forschungsgebiet nicht nur in der Festphasen-Peptidsynthese, sondern auch bei der Festphasensynthese von Heterocyclen.^[70] Dagegen fristete die C-C-Bindungsknüpfung am polymeren Träger trotz früher Erfolge Ende der 70er Jahre zunächst eher ein tristes Dasein.^[71-74]

In der organischen Lösungsschemie spielen C-C-Verknüpfungen dagegen eine entscheidende Rolle, da dadurch eine größere Diversität in Zielmolekülen erreicht wird. So verwundert es nicht, dass eine Vielzahl solcher Reaktionen für die Festphase adaptiert wurde.^[75, 76] Das Spektrum reicht dabei von übergangsmetallkatalysierten Reaktionen, Kondensationsreaktionen, Cycloadditionen, Michael-Addition bis zu Organometall-Additionen.^[77, 78] Zwar stehen damit schon eine beträchtliche Anzahl von C-C-Verknüpfungsreaktionen zur Verfügung, aber es besteht weiterhin Handlungsbedarf, um auf ein Niveau der Chemie in Lösung zu gelangen.

So sind polymergebundene chirale Auxiliare von grundlegender Bedeutsamkeit, führen sie doch zu asymmetrischen Synthesen, die sich durch leichtes Recycling des Hilfsreagenzes durch bloßes Abfiltrieren auszeichnen. In der Literatur finden sich jedoch nur relativ wenige Veröffentlichungen, die asymmetrische C-Alkylierungen mittels chiralen Auxiliaren zum Thema haben, obwohl *Leznoff et al.* bereits 1979 von einer asymmetrischen Alkylierung am polymeren Träger berichteten.^[73, 74]

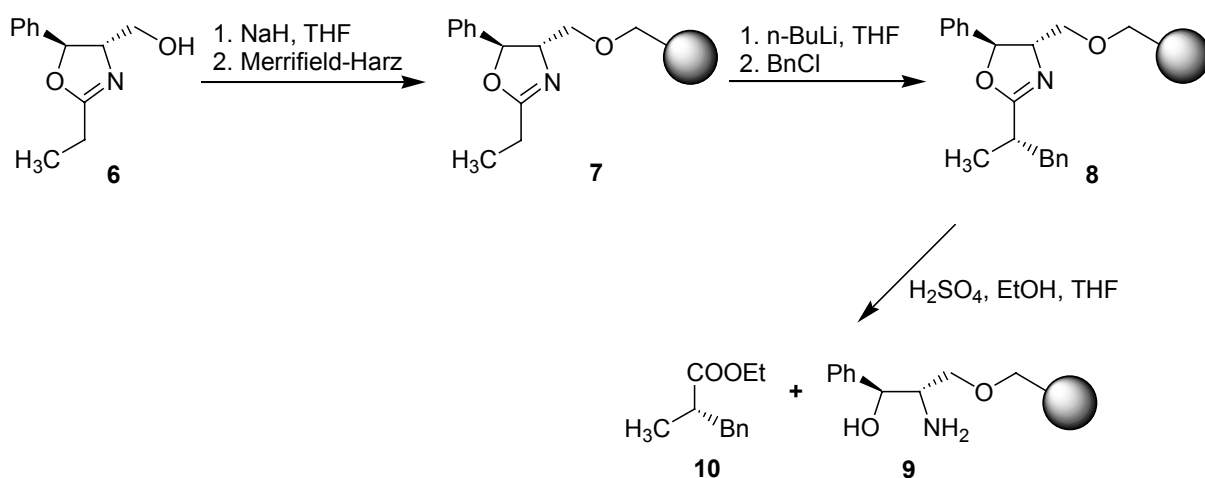
Dabei wurde ein als Phthalimid geschütztes Alaninol **1** an Merrifield-Harz gebunden und nach Entschützen wurde das freie Amin **3** mit Cyclohexanon zum Imin **4** umgesetzt. Nach Deprotonierung mit LDA und Alkylierung mit Methyljodid bzw. Propyljodid konnten die alkylierten Cyclohexanonderivate **5** mit schwacher Säure abgespalten werden. Die Synthese von (S)-2-Methylcyclohexanon gelang mit 80 % chemischer und 95 % optischer Ausbeute. Das Propylderivat konnte mit gleicher chemischer, jedoch nur mit 60 % optischer Ausbeute isoliert werden. Interessanterweise waren die Ergebnisse damit genauso leistungsfähig wie in Lösung. Das wiedergewonnene chirale Reagenz **3** zeigte bei der wiederholten

Synthese allerdings eine geringere Kapazität und leicht erniedrigte asymmetrische Induktion.



Schema 5: α -Alkylierung am festen Träger nach *Leznoff*.

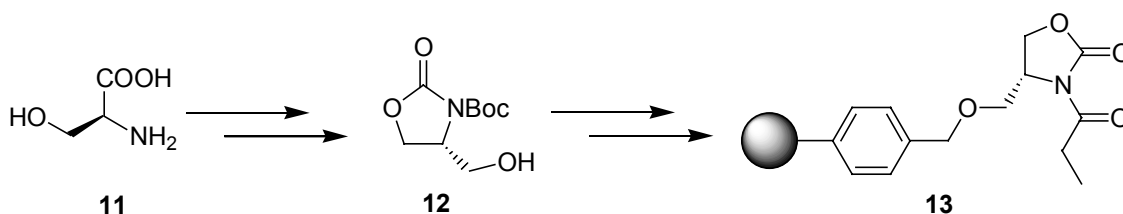
Im Rahmen dieser frühen Arbeiten veröffentlichte die Gruppe um *McManus* die Synthese eines polymergebundenen Oxazolins **7**.^[79] Dieses von *Meyers et al.* für die Lösungsschemie entwickelte Konzept zur asymmetrischen Synthese von Dialkylelessigsäure-Derivaten konnte erfolgreich auf das Harz übertragen werden.^[80] Ausgehend von dem Oxazolin **6** wurde dieses über eine benzyliche Etherbindung an Merrifield-Harz gebunden. Die Deprotonierung und die anschließende Umsetzung mit Benzylchlorid führten zu dem alkylierten Produkt **8**.



Schema 6: Verwendung von polymergebundenem Oxazolin nach *McManus*.

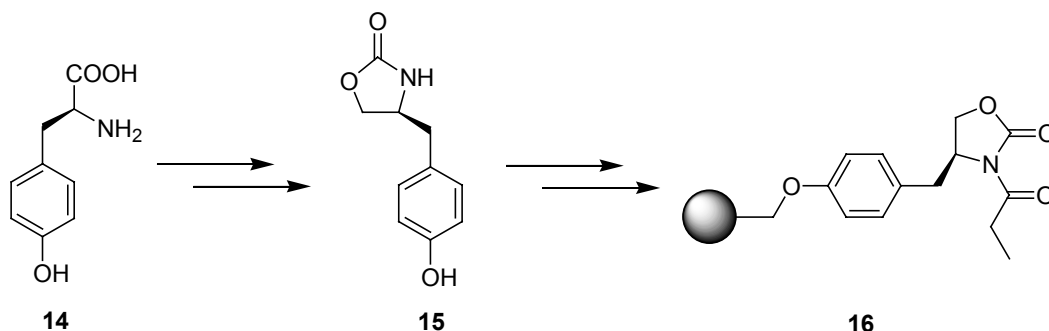
Nach saurer Abspaltung konnte (S)-2-Methyl-3-phenylpropansäureethylester **10** in 59 % Ausbeute und 67 % Enantiomerenüberschuss isoliert werden. Wegen Problemen bei der Abspaltung des Produktes wurde diese Strategie jedoch nicht weiter verfolgt.

Das Evans-Oxazolidinon ist eines der vielseitigsten Auxiliare, das es momentan für asymmetrische Transformationen basierend an der Acylgruppe gibt. Darüber hinaus schließt das Evans-System die Enolat-Reaktionen, Aldol-Reaktionen und Diels-Alder-Reaktionen ein. Die erste Synthese eines polymergebundenen Evans-Reagenz stellten *Allin et al.* vor.^[81] Ausgehend von L-Serin **11** wurde die Vorstufe **12** für das Oxazolidinon in Lösung hergestellt, um es dann über die freie Hydroxylgruppe („handle“) an Merrifield-Harz zu kuppeln. Das so erhaltene Auxiliar konnte nach erfolgreicher Acylierung in einer asymmetrischen Alkylierung eingesetzt werden, wobei das Produkt einen ee-Wert von 98 % aufwies.



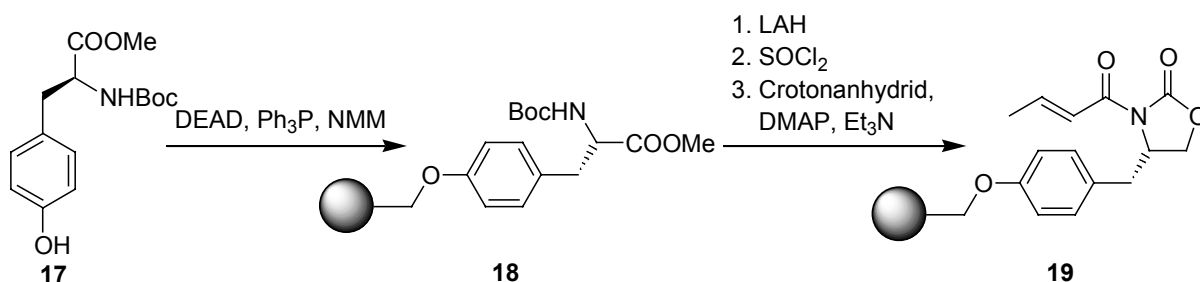
Schema 7: Polymergebundenes Evans-Reagenz nach *Allin*.

Für die gleiche Reaktion setzte *Burgess* ein auf L-Tyrosin **14** basierendes Oxazolidinon ein.^[82] Nach der Synthese des Oxazolidinons **15** in Lösung wurde dies über die phenolische OH-Funktion an das Polymer gekoppelt. Die gleiche Vorgehensweise wurde auch von *Abell* in einer Aldol-Reaktion und Michael-Reaktion verwendet.^[83, 84]



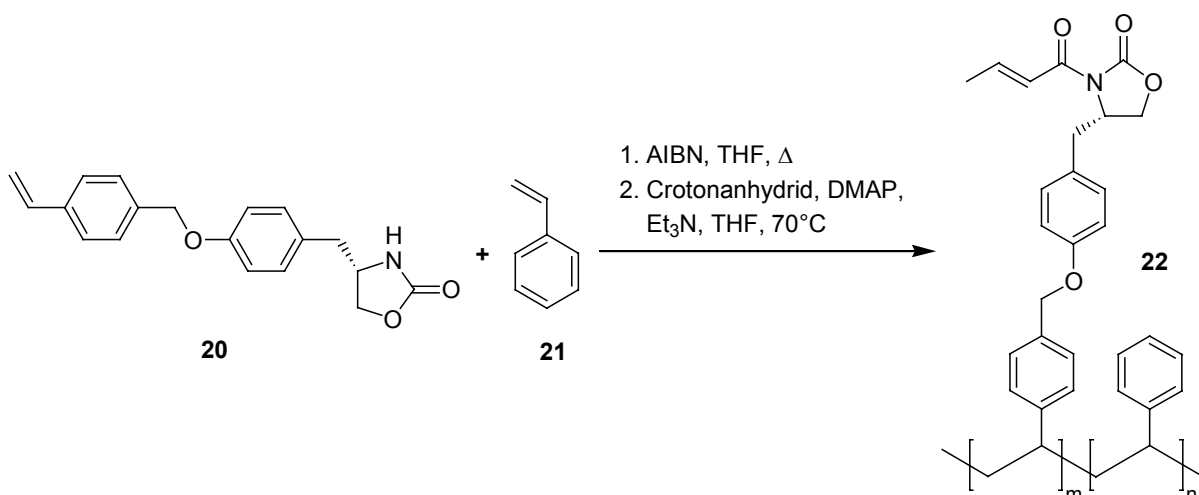
Schema 8: Polymergebundenes Evans-Reagenz nach *Burgess*.

Das gleiche chirale Reagenz verwendeten *Faita et al.* zur *N*-Acylierung mit *trans*-Crotonanhydrid für eine darauf folgende 1,3-dipolare Cycloaddition.^[85, 86] Demgegenüber kuppelte die Arbeitsgruppe um *Winkler* in einer Mitsunobu-Reaktion zuerst L-Boc-Tyrosinmethylester **17** mit dem Polymer, um am Harz das Evans-Reagenz zu generieren. Das mit *trans*-Crotonanhydrid acylierte Auxiliar **19** wurde in einer Diels-Alder-Reaktion eingesetzt.^[87]



Schema 9: Synthese des Evans-Reagenz am polymeren Träger nach *Winkler*.

Wiederum *Faita et al.* entwickelten ein Oxazolidinon an einem löslichen Polymer.^[88] In einem ersten Schritt wird 4-Vinylbenzylalkohol mit dem auf Tyrosin basierenden Oxazolidinon unter Mitsunobu-Bedingungen zu **20** umgesetzt und radikalisch zusammen mit Styrol **21** polymerisiert. Nach Acylierung mit *trans*-Crotonanhydrid wurde das synthetisierte Produkt **22** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition eingesetzt.

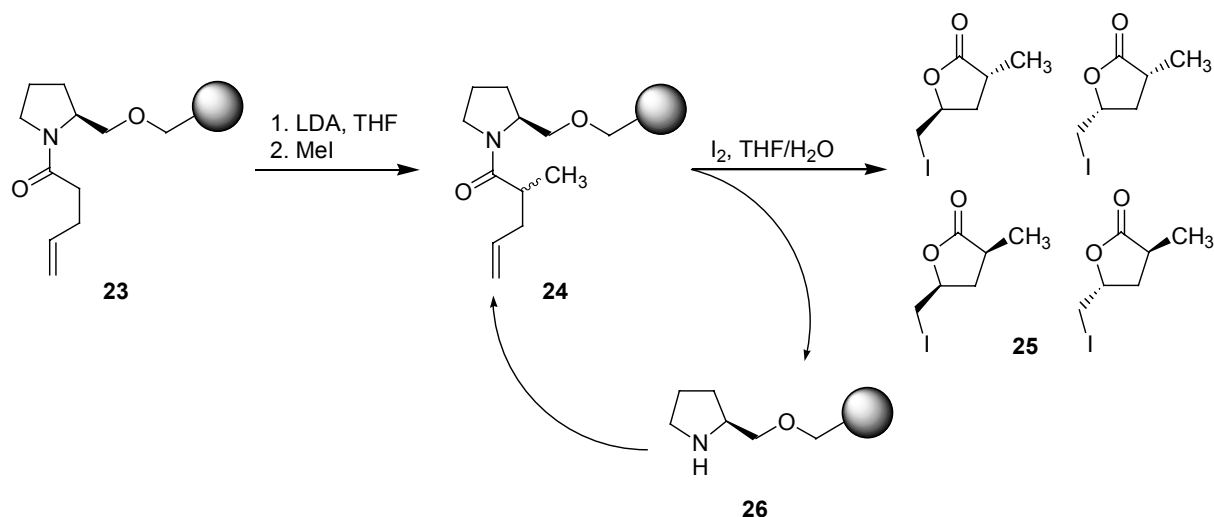


Schema 10: Oxazolidinon an einem löslichen Polymeren.

Alle Beispiele zum Einsatz von polymergebundenen Evans-Reagenz zeigen die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus der Chemie in Lösung.

Eine iterative asymmetrische Aldol-Reaktion an der Festphase zur Herstellung einer Polyketidbibliothek entwickelte die Gruppe um *Reggelin*. Eine harzgebundene Aldehydgruppe reagiert mit einem *Z*-Enolether basierend auf dem chiralen Evans-Auxiliar zu einem *syn*-Aldolprodukt. Die Spaltung erfolgt mittels Weinrebamid zum *syn*-Aldolamid, das zu den Aldehyden oxidiert und wieder in den Zyklus eingesetzt wird.^[89, 90] Neben dem Einsatz von Wang- und Merrifield-Harz konnte die Arbeitsgruppe diesen Syntheseyklus auch an dem löslichen Polymer MPEG durchführen.^[91]

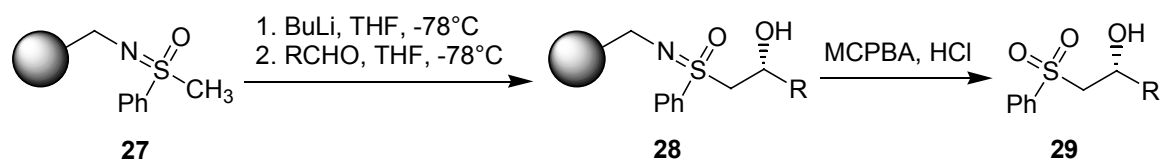
Eine Festphasenstrategie zum Aufbau von γ -Butyrolactonen **25** entwickelten *Kurth et al.* an einem gebundenen Prolinol **26**, wobei die Synthesesequenz eine *N*-Acylierung, C_{α} -Alkylierung und eine Iodolactonisierung enthält.^[92] Nach der Lactonisierung wurde das Auxiliar **26** wieder erfolgreich in den Syntheseyklus eingesetzt. Aufbauend auf diese Arbeit konnte die Forschungsgruppe auch ein C_2 -symmetrisches Auxiliar am Polymeren herstellen.^[93] Lag das *trans-cis*-Verhältnis bei der einfach chiralen Verbindung noch bei 94:6, so konnten bei dem C_2 -symmetrischen Auxiliar nur die *trans*-Produkte nach der Iodolactonisierung festgestellt werden.



Schema 11: Iodolactonisierung nach *Kurth*.

Als letztes Beispiel für ein chirales Auxiliar am polymeren Träger soll ein von *Gais et al.* synthetisiertes Sulfoximinharz **27** vorgestellt werden.^[94] Nach der Kupplung eines

N-H-Sulfoximins mit Merrifield-Harz zum entsprechenden Sulfoximinharz **27** wurde eine Hydroxyalkylierung in α -Position zu **28** durchgeführt. Mittels oxidativer Spaltung konnten die Hydroxysulfone **29** zwar in hohen chemischen Ausbeuten, aber nur mit *ee*-Werten um 26 % erhalten werden.



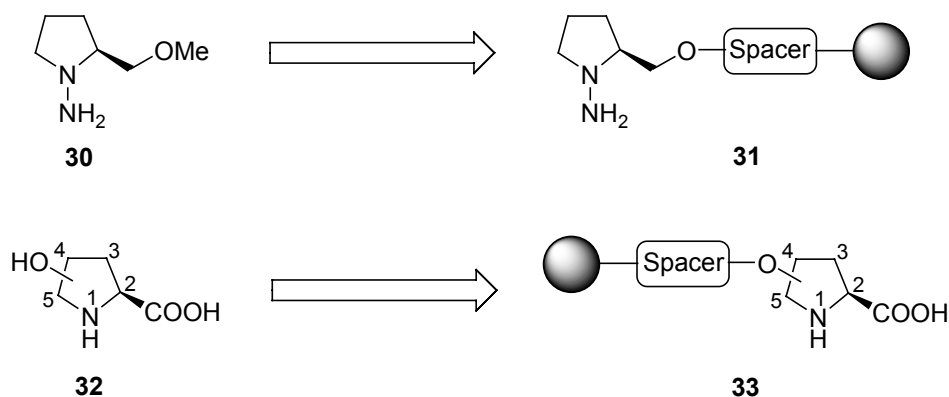
Schema 12: Hydroxyalkylierung eines chiralen Sulfoximinharzes nach *Gais*.

Diese wenigen Beispiele aus der Literatur zeigen einen enormen Bedarf an weiterer und vertiefender Grundlagenforschung bei der asymmetrischen C-C-Verknüpfung mittels polymergebundener chiraler Auxiliare. So konnte bis dato die überaus erfolgreiche und breit einsetzbare SAMP-Methode noch nicht auf ein Polymer übertragen werden.

3.2 Konzept

Basierend auf der oben genannten Idee des gebundenen Hilfsreagenzes sollte nun versucht werden, ein Analogon des SAMP an der Festphase aufzubauen. Der primäre Schritt bei einer solchen Synthese eines trägerfixierten Moleküls ist die Anbindung des Substrats, hier das chirale Auxiliar, an das Polymer. Hierfür wird eine funktionelle Gruppe im Molekül benötigt, über die das Molekül mittelbar oder unmittelbar an das Harz angeknüpft werden kann.

Ein potenzieller Fixierungspunkt wäre im SAMP-Molekül **30** die Seitenkette, wobei das Trägermaterial über eine Ethergruppe an den Pyrrolidinring gebunden werden könnte. Die Ethergruppierung würde darüber hinaus eine permanente Anbindung gewährleisten, da diese Gruppe gegenüber den meisten Reaktionsbedingungen stabil ist. Durch diese Art der Anbindung sollte auch bei späteren Reaktionen eine Chelatisierung möglich sein, die essenziell für die SAMP-Methode ist.



Schema 13: Potenzielle Ankergruppen für das Polymer.

Weitere interessante Vorstufen sind die Hydroxyproline **32**, bei denen eine zusätzliche freie OH-Gruppe vorliegt. Bei den kommerziell verfügbaren Diastereomeren bietet sich vorzugsweise das *trans*-4-Hydroxy-L-prolin zur Kupplung an den Träger an, da hier der Substituent keinen störenden Einfluss auf die Hydrazonbildung bei späteren asymmetrischen Reaktionen hat. Bei *cis*-4- oder *cis*-3-Hydroxy-L-prolin kann die Nachbarschaft der Polymeranbindung aus sterischen Gründen den Zugang zu der Hydrazingruppe beeinträchtigen oder auch durch mögliche zusätzliche Chelatisierungseffekte bei der asymmetrischen Synthese von Nachteil sein.

Anwendungsbeispiele für beide Möglichkeiten gibt es in der Literatur. Wie in Schema 11 gezeigt, kuppelte *Kurth* Prolinol über die Seitenkette an Merrifield-Harz. Wiederum *Kurth et al.* synthetisierten einen Corey-Bakshi-Shibata-Katalysator am Harz. Dabei wurde das Prolinol-Derivat über die Seitenkette durch Suspensionscopolymerisation mit in die Polymermatrix eingebunden (**34** und **35**).^[95]

Die Arbeitsgruppe um *Wandrey* konnte einen Oxazaborolidin-Katalysator erfolgreich an ein lösliches Copolymer aus Methylhydrosiloxan und Dimethylsiloxan synthetisieren (**36**) und zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen einsetzen.^[96] Das Ausgangsmolekül war hierbei ein *N*-geschützter *trans*-4-Hydroxy-L-prolinmethylester, welcher über die Hydroxyfunktion an das Polysiloxan gebunden wurde.

Alternativ konnte *Franot* einen ähnlichen Katalysator mittels Anbindung über das Boratom (**37**) herstellen.^[97] Daneben gibt es zahlreiche Beispiele aus der

Peptidsynthese, bei denen die Anbindung von Hydroxyprolin an den festen Träger über die OH-Funktion stattfand.

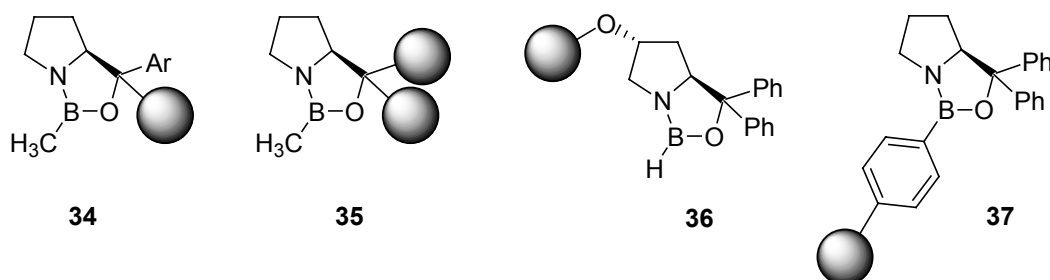


Abb. 5: Polymergebundene Oxazaborolidine nach *Kurth, Wandrey und Franot*.

Letztlich führten die Überlegungen zum Einsatz von (S)-1-Formylprolinol **39** als unmittelbare Vorstufe für eine polymerunterstützte asymmetrische Synthese, wobei die Hydroxygruppe als Ankergruppe fungiert. Entsprechend dem Enders-Verfahren zum Aufbau des chiralen Auxiliars SAMP sollte das Ausgangsprodukt mit dem Polymeren zu **40** gekuppelt und am Harz weiter zum Hydrazin **41** modifiziert werden.

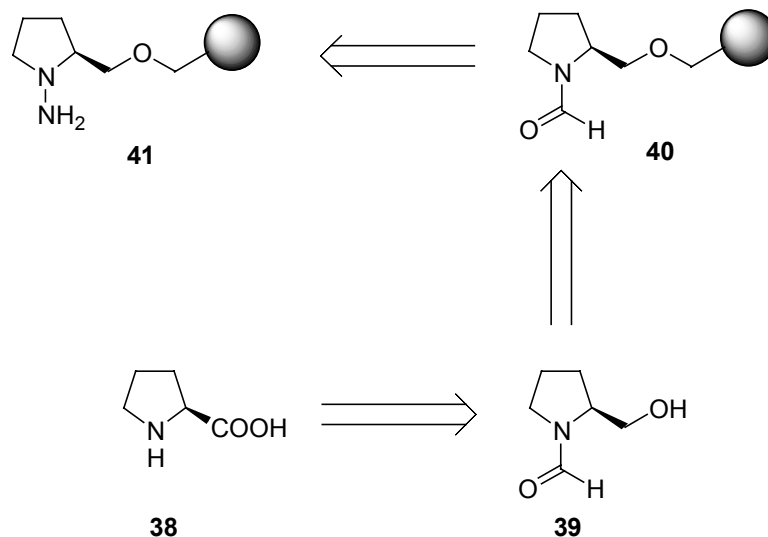


Abb. 6: Retrosynthese des polymergebundenen Auxiliars.

Eine wesentliche Rolle bei der Festphasensynthese kommt dem polymeren Träger und im gleichen Maße der Ankergruppe zu. Sind die Reaktionsbedingungen mit diesen beiden Komponenten nicht vereinbar, so stellt dies das ganze Konzept in

Frage. Daher soll im Weiteren kurz auf die Harztypen und Linker eingegangen werden.

3.3 Trägermaterial für die Festphasensynthese

Die primäre Aufgabe der Festphase besteht in der Bereitstellung eines inerten Trägermaterials für ein synthetisches Substrat. Idealerweise wird diese Aufgabe dabei ohne signifikante Beeinflussung des chemischen Reaktionsverlaufes erfüllt. Es ist sehr wohl bekannt, dass funktionelle Gruppen am Polymer annähernd die gleiche Reaktivität wie ihre Analoga in der Lösungsschemie haben. Trotzdem kann das Makromolekül durch sterische, elektrostatische und diffusionsbedingte Effekte den Verlauf einer Reaktion beeinflussen.^[98] Im Folgenden sollen zwei häufig benutzte Harztypen vorgestellt werden.

3.3.1 Polystyrole

Die am weitesten verbreiteten Harze für die Festphasensynthese sind Styrol-Divinylbenzol-Copolymere (quervernetzte Polystyrole). Hierunter ist das mit 1-2 % Divinylbenzol quer vernetzte mikroporöse Polystyrol, welches schon bei Merrifields Peptidsynthese verwendet wurde, das gebräuchlichste. Diese Polystyrole sind kommerziell als so genannte Beads zu erwerben, wobei dem Chemiker eine breite Palette an funktionellen Gruppen und Linkern zur Verfügung steht.^[99] Ihre relativ hohe Beladung (0.5-3 mmol/g) als auch die relativ niedrigen Kosten machen sie zu einem attraktiven Trägermaterial in der Festphasensynthese.^[100]

Technisch wird das mikroporöse Harz durch radikalische Suspensionspolymerisation von ungelösten Monomeren in Wasser direkt als Beads (0.04-0.15 mm) hergestellt, wobei es im Gegensatz zum makroporösen Polystyrol eine kleinere „innere Oberfläche“ besitzt. Die Größe der Partikel kann hierbei durch die Rührgeschwindigkeit und durch Zugabe von Tensiden beeinflusst werden.^[101]

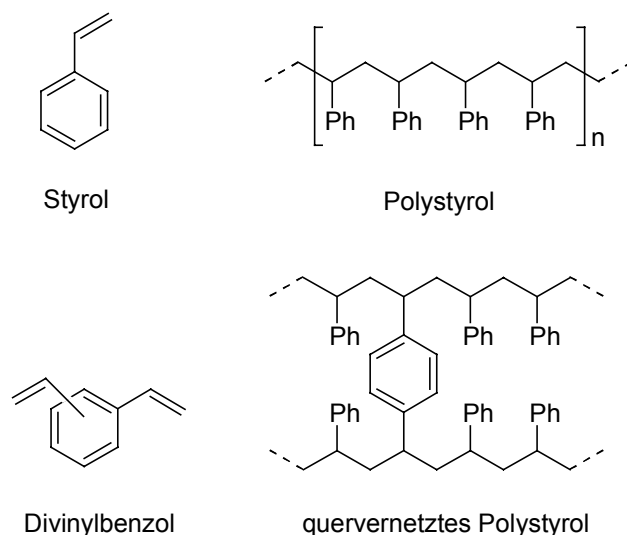


Abb. 7: Struktur der Monomeren und Polystyrol.

Die gewünschten chemischen Gruppen werden entweder durch funktionalisierte Styrolmonomere oder nachträglich durch elektrophile aromatische Substitution oder Metallierung am Aromaten eingeführt. Zu erwähnen ist, dass alle diese Methoden jedoch nicht zu einer perfekten homogenen Verteilung der funktionellen Gruppen führen, denn während der Reaktion ist das Äußere des Beads den Reagenzien stärker ausgesetzt als das Innere.

Aufgrund der vergleichsweise höheren Reaktivität des Divinylbenzols gegenüber Styrol kommt es auch nicht zu einer einheitlichen Quervernetzung des Harzes, sondern es können örtlich höhere Quervernetzungen entstehen, welche die Reaktivität der funktionellen Gruppen in Nachbarschaft zueinander beeinflussen.^[98]

Da sich die kovalent gebundenen Moleküle nicht nur an der Oberfläche des polymeren Trägers befinden, spielt die Diffusion der Reagenzien zu den reaktiven Stellen hin eine entscheidende Rolle.^[102] *Meldal et al.* konnten zeigen, dass die Diffusion durch höhere Temperatur, kleine Reagenziengröße und gute Quelleigenschaften des Harzes beeinflusst wird, nicht aber durch mechanisches Rühren bzw. Schütteln oder gar durch Ultraschall.^[103] Dagegen untersuchten *Yan et al.* den Einfluss gängiger, in der Festphasensynthese verwendeter Mischmethoden auf die Ausbeute. Mittels IR- und Fluoreszenz-Spektroskopie konnten sie einen positiven Effekt durch diese Mischmethoden feststellen, wobei die Rotation des Reaktionsansatzes um 360° und das Einleiten von Stickstoff die besten Ergebnisse erzielten. Bei der Verwendung von Magnetrührern wurden zwar auch sehr gute

Resultate erlangt, jedoch führte diese Methode auch zum Abrieb bei dem Polymeren.^[104] Diese unterschiedlichen Resultate zeigen deutlich, dass noch viele Fragen bezüglich der Reaktionsoptimierung an bzw. in dem polymeren Träger zu klären sind.

Lösemittel können in unterschiedlicher Menge in ein Harzkügelchen eindringen und so dieses vergrößern. Das Quellvermögen des Harzes ist bei Solventien, die nichtkovalent an das Polymer binden, am stärksten. Durch seine hydrophobe, polarisierbare Matrix quillt Polystyrol besonders gut in dipolaren aprotischen Lösemitteln und nicht oder sehr schlecht in Alkanen, protischen Lösemitteln und Wasser.^[99] Ein optimales Quellverhalten ist erreicht, wenn die entstehende Phase aus 10-20 % Polymer und 80-90 % Lösemittel besteht. Nach *Regen* steht die Mobilität der polymergebundenen Moleküle und Reagenzien im gequollenen Harz im direkten Verhältnis zum Quellgrad.^[105] Das Quellen des quer vernetzten Polymernetzwerkes ist dem Lösen eines linearen Polymers ähnlich, wobei die treibende Kraft bei beiden Vorgängen die Änderung der Entropie und Enthalpie durch das Mischen des Solvent bzw. Lösen von Molekülen ist.^[106]

Wegen ihrer chemischen Stabilität finden Merrifield-Harze in der Festphasensynthese eine weite Verwendung. Sie tolerieren eine breite Palette an Reaktionen, inklusive der Behandlung mit schwachen Oxidationsmitteln (Ozon, DDQ), starken Basen (LDA) und Säuren (HBr, TFA). Reagenzien, die Alkylbenzole chemisch modifizieren, greifen auch Polystyrole im selben Maße an.^[99]

Makroporöses, stark quer vernetztes Polystyrol mit großer „innerer Oberfläche“ wird durch Polymerisation von im Lösemittel gelösten Monomeren hergestellt. Während der Polymerisation werden Porogene (zugesetzte Fettalkohole oder lineares Polystyrol) in das quer vernetzte Polymer eingeschlossen und es entstehen große Poren, die auch nach Entfernung des Porogens zurückbleiben. Um ausreichende mechanische Stabilität gewährleisten zu können, sind diese Polymere gewöhnlich stark quer vernetzt (>10 % Divinylbenzol). Dies hat jedoch ein sehr eingeschränktes Quellverhalten zur Folge. Verwendung findet das makroporöse, stark quer vernetzte Polystyrol vor allem als Ionenaustauscherharz.^[99, 101]

3.3.2 Tentakelpolymere

Bei den Tentakelpolymeren handelt es sich um Polyethylenglycol-Polystyrol-Pfropfpolymere.^[107] Das von *Rapp* entwickelte TentaGel™ ist wohl das verbreitetste Tentakelpolymer unter diesen.^[108] Es kann entweder durch Kupplung von PEG an entsprechend modifiziertem Polystyrol oder durch Polymerisation von Oxiran an hydroxyliertem Polystyrol hergestellt werden. Kommerziell erhältliches Gel besteht aus 30 % einer Matrix von max. 1 % quervernetztem Polystyrol, auf das 70 % PEG mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 3000 g/mol mittels Oxiran-Oligomerisation aufgefropft wurde. Die möglichen Beladungskapazitäten liegen bei dieser Art von Harz zwischen 0.15-0.30 mmol/g.

Ein Vorteil des TentaGel™ ist die Kompatibilität zu polaren Lösemitteln und die Möglichkeit zur Aufnahme von ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von gebundenen Molekülen am Harz. Da die gekoppelten Substrate eine größere Mobilität erhalten, wird auch von einer „lösungsähnlichen Umgebung“ und dadurch bedingten höheren Reaktionsraten gesprochen. Neuere Vergleiche zwischen Tentagel- und Polystyrol-Harzen zeigen jedoch, dass die Verwendung von Tentagel-Harzen nicht unbedingt schnellere Reaktionen mit sich bringt.^[109, 110] Vielmehr gibt es nicht das Harz für alle Reaktionen schlechthin, sondern es muss für jede Reaktion der polymere Träger sorgfältig gewählt werden.

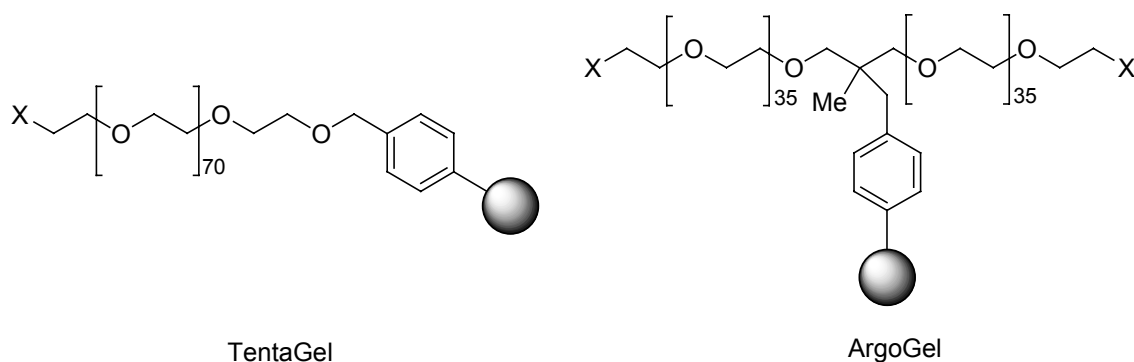


Abb. 8: Die zwei gebräuchlichsten Tentakelpolymere.

Nachteilig sind die vergleichsweise niedrige Beladung des Harzes, die Instabilität gegenüber TFA-Spaltungsmethoden auf Grund der benzyllischen Gruppierung und mechanische Beanspruchung. Dies führte zu der Entwicklung des ArgoGel™, das

durch den Einsatz eines Polystyroidiols eine Vergabelung besitzt. Durch den Wegfall der Benzylgruppierung erhöht sich die Säurestabilität, und durch den Einsatz des Diols wird ein Harz mit höherer Beladung erhalten.

In Wasser quellbare Polymere sind sehr interessant für Enzymreaktionen und „on-Bead-Enzymassays“. So entwickelten Meldal et al. gelartige Harze auf der Basis von quer vernetzten Polyoxyethylenpolystyrol (POEPS) und Polyoxyethylenpolyoxypropylen (POEPOP).^[11] Enthält das erstere Harz noch eine Polystyrolmatrix, so wird bei POEPOP völlig auf eine solche verzichtet. Auf Grund ihrer sehr guten Quelleigenschaften konnten diese Harze erfolgreich für Reaktionen in organischen Lösemitteln als auch für biochemische Reaktionen im wässrigen Medium eingesetzt werden.

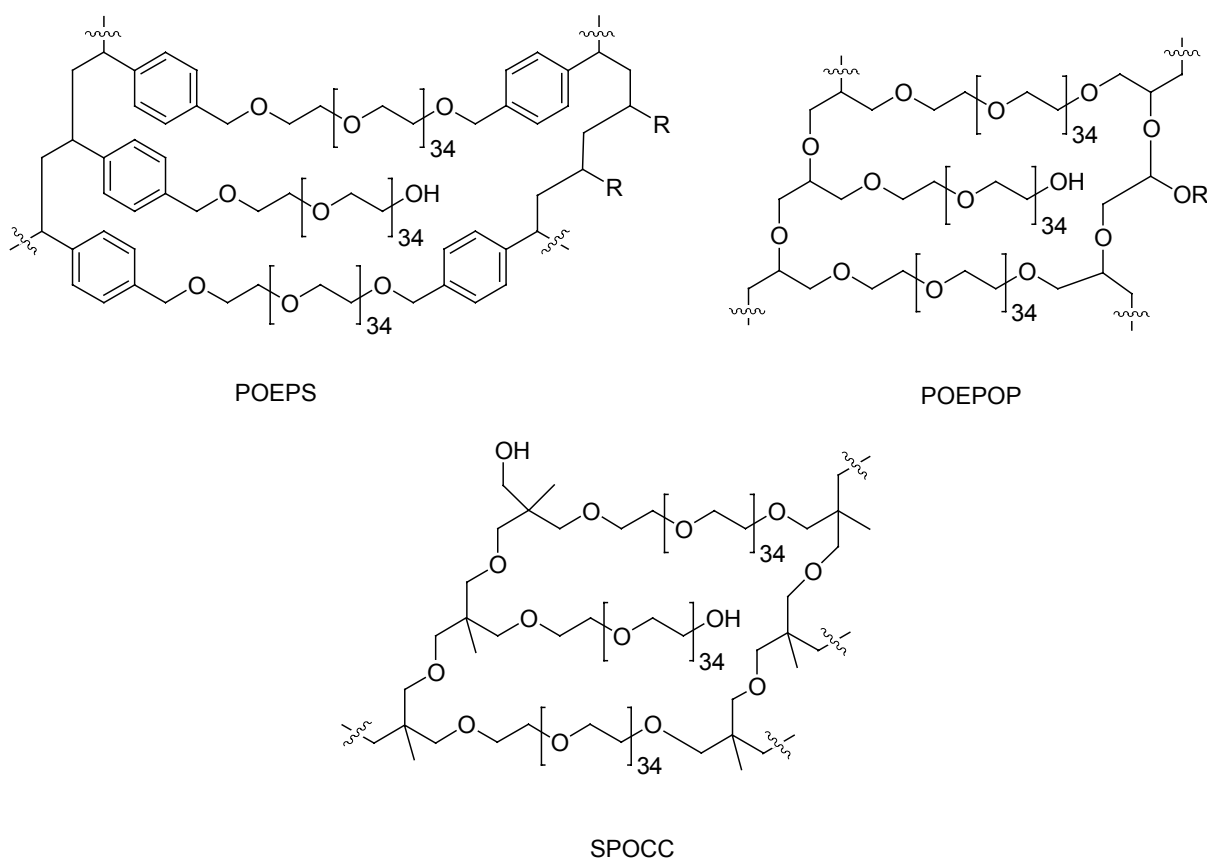


Abb. 9: Polyoxyethylenbasierte Harze.

Die chemische Labilität des POEPOP unter extrem sauren als auch basischen Bedingungen durch die sekundären Ethergruppierungen führte anschließend zur Entwicklung eines Polyoxyethylenpolyoxetans (SPOCC), welches durch kationische

Ringöffnungspolymerisation hergestellt wurde.^[112] Das Fehlen der sekundären Ethergruppierungen bedingt eine höhere chemische Stabilität. Ein Vergleich zwischen den von *Meldal* entwickelten PEG-Harzen und TentaGelTM bzw. ArgoGelTM zeigte eine höhere Beladung, bessere Quelleigenschaften und qualitativ bessere NMR-Spektren bei den erstgenannten Polymeren.^[113]

3.3.3 Lösliche Polymere

Einen weiteren Schritt hin zur Chemie in Lösung vollzogen *Janda et al.*, indem sie ein bekanntes Konzept von *Bayer* und *Mutter* wieder aufgriffen. Durch den Einsatz von Polyethylenglykol (PEG) als festen Träger sollten die Vorteile der Synthese in flüssiger Phase mit denen der Festphasensynthese kombiniert werden.^[114, 115] PEG ist in einer Vielzahl von organischen Lösemitteln und Wasser löslich, jedoch unlöslich in Hexan, Methyl-*tert.*-butylether (MTBE) und Diethylether, wobei diese Solventien zum Ausfällen des Polymeren nach Reaktionsende benutzt werden können. Neben dem Diol findet auch der Polyethylenmonomethylether (MPEG, MeO-PEG) Verwendung, wobei er sich nur in der Beladung unterscheidet, nicht aber in der Löslichkeit. Die Reaktivitäten von freien zu PEG-gebundenen Substraten unterscheiden sich zwar in Einzelfällen, aber häufig können die bei der Synthese in Lösung erarbeiteten Reaktionsprotokolle übernommen werden.^[116]

Neben diesen beiden löslichen Polymeren wird das lineare Polystyrol (non-cross-linked Polystyrol, NCPS), meist in der chloromethylierten Form, vielfach in der Festphasensynthese eingesetzt. Es kann leicht mittels radikalischer Polymerisation von Styrol und Chlormethylstyrol hergestellt werden.^[117] So verwendete *Janda* dieses lösliche Polymer kürzlich zum Aufbau einer Prostaglandin-Bibliothek^[118, 119] und *Enholm* für ein Allylstannan-Reagenz.^[120, 121]

Neben den vorgestellten Polymeren gibt es natürlich noch eine Vielzahl anderer Festphasen wie Glas, Cellulose oder Dendrimere.^[122-124] Die Entwicklung ist auch auf diesem Gebiet rasant, und es werden immer wieder neue Polymere für die Chemie an der Festphase vorgestellt.^[125-128]

3.4 Linker

Eine große Anzahl von chemischen Reaktionen wurde bis jetzt auf die Festphase übertragen, wobei ein Ende noch nicht abzusehen ist. Der kritische Punkt bei der Festphasensynthese ist die Anknüpfung des Substrats an den Träger. Dies geschieht gewöhnlich über einen spaltbaren Anker (Linker), der außerdem noch mit einem Spacer (Einheit zwischen Anker und Harz) verbunden sein kann. Nach *Sparrow* sollen flexible Spacer die Diffusion der Reagenzien zum polymergebundenen Molekül durch die zusätzliche Entfernung zum Harz erleichtern.^[129]

Der Anker kann als bifunktionelle Schutzgruppe beschrieben werden. Einerseits ist er mit dem zu modifizierenden bzw. zu synthetisierenden Substrat durch eine für die gewählte Spaltungsmethode labile Bindung verknüpft, andererseits ist er mit einer stabilen Bindung an den polymeren Träger gebunden.^[130]

Tatsächlich verrichten Linker ähnliche Funktionen wie Schutzgruppen, und viele der entwickelten Linker basieren daher auf der Schutzgruppentechnik aus der Lösungsschemie.

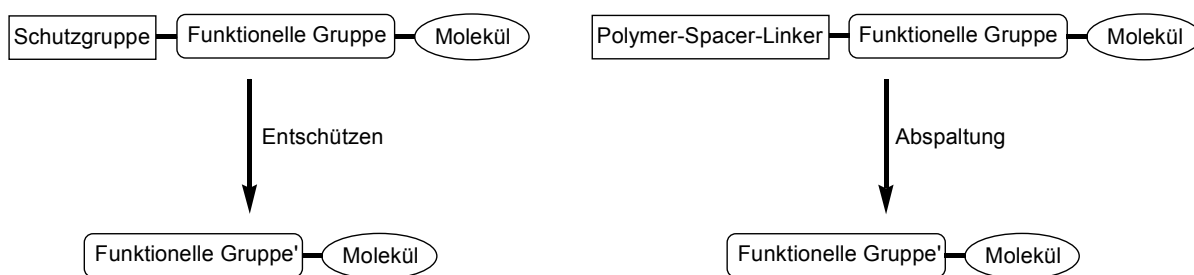


Abb. 10: Vergleich der Funktion von Linker und Schutzgruppe.

Natürlich existieren auch Linker, die speziell für den Einsatz in der Festphasensynthese entwickelt wurden, wie die Traceless-Linker, Safety-Catch-Linker oder Linker, die auf β -Abspaltung oder Cyclisierungsabspaltung basieren. Diese können wirklich als reines Bindeglied zwischen Polymer und Substrat angesehen werden.

Traceless-Linker oder spurlose Anker ermöglichen es, Alkane oder auch Aromaten ohne zusätzliche funktionelle Gruppe an das Harz zu binden, so dass nach den chemischen Transformationen keine zurückbleibende Funktionalität auf den Anker

hinweist.^[131, 132] Meist wird für die Entwicklung dieser Linker auf Heteroatome der 4. und 6. Hauptgruppe zurückgegriffen (Si, Ge, S, Se).^[133] Daneben wurden von *Bräse et al.* Triazen-Linker auf der Basis von Aren-Diazonium-Ionen entwickelt,^[134-136] was ein Konzept von Moore aufgreift.^[137]

Eine Untergruppe dieser Traceless-Linker sind Anker, die auf Cyclisierungs-Abspaltungsreaktionen beruhen. Hierunter fallen Cycloadditions-Reaktionen, palladiumkatalysierte Cyclisierungen und Ringschlussmetathese-Reaktionen.^[132]

Die so genannten Safty-Catch-Linker basieren auf einem zweistufigen Spaltungsprozess. Die erste Stufe beinhaltet die Aktivierung des Ankers, in der zweiten Stufe wird die eigentliche Abspaltung vollzogen.^[130, 138]

3.4.1 Anforderungen an den Linker

Ein idealer Linker sollte eine Reihe von wichtigen Kriterien erfüllen:^[130, 139]

- er sollte preiswert und leicht zugänglich sein;
- die Anknüpfung des Ausgangsmaterials sollte leicht und in hohen Ausbeuten erreicht werden;
- der Linker muss unter den Reaktionsbedingungen chemisch inert sein;
- die Abspaltung sollte effizient sein und das Endprodukt unter den Abspaltungsbedingungen nicht beschädigt werden.
- die Spaltungsreaktion sollte auch bei Parallelsynthesen leicht aufzuarbeiten sein, ohne dabei Verunreinigungen einzuschleppen, die später schlecht zu entfernen sind.

Viele Linker erfüllen jedoch nicht alle diese Kriterien. Häufig ist die Anknüpfung problematisch und kann nicht aus der Lösungsschemie übernommen werden. In anderen Fällen übersteht der Anker die Reaktionsbedingungen nicht, und das Substrat wird zu früh abgespalten. So überrascht auch nicht die Vielzahl von Publikationen über Linker und deren Anwendung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

3.4.2 Linkertypen

Wird das Harz als inerte Matrix, passiv gegenüber den Reaktionsbedingungen, betrachtet und der Linker als eine immobilisierte Schutzgruppe, so können nach *Bradley* zwei Typen unterschieden werden, der integrale und der nichtintegrale Linker.^[140]

Im Falle des integralen Linkers bilden Teile des Harzes einen Teil des Linkers oder die komplette Linkereinheit. Der nichtintegrale Linker wird erst nach der Herstellung des Polymers an den polymeren Träger angeknüpft.

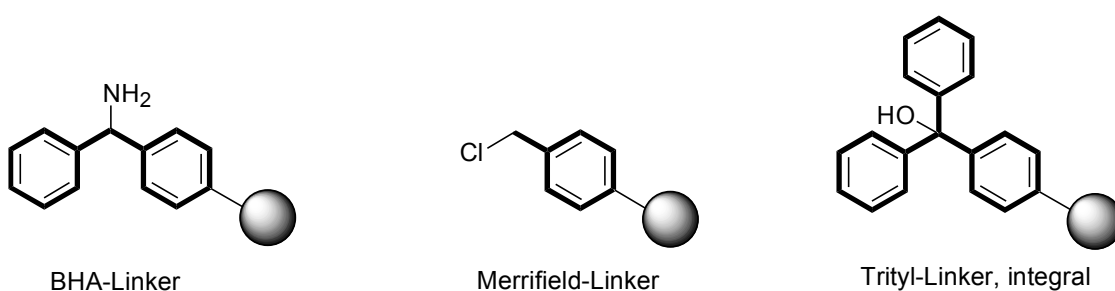
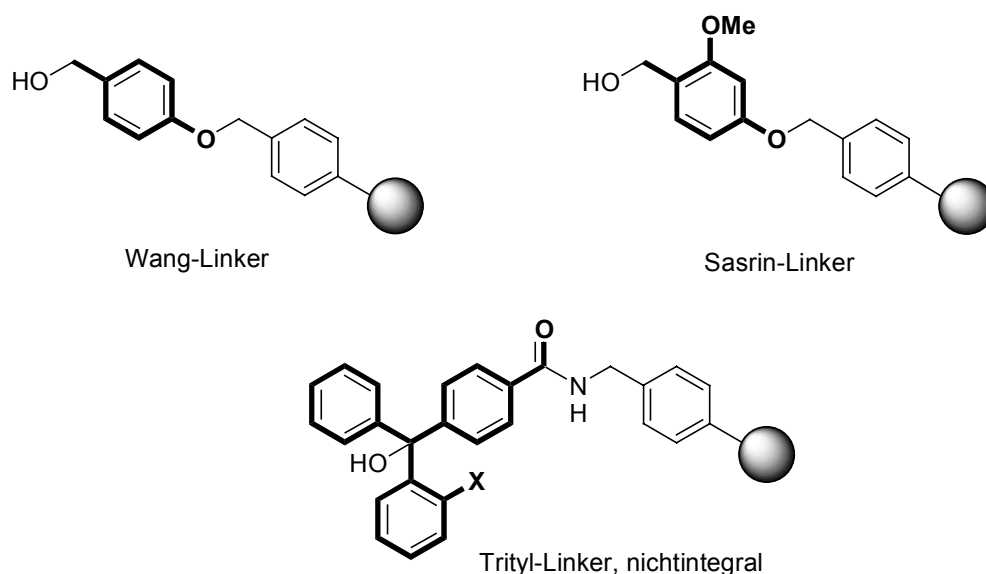


Abb. 11: Häufig verwendete integrale Linker.

Bekannte Beispiele für integrale Linker sind das Merrifield-Harz, der BHA-Linker und der Trityl-Linker. Ein Nachteil des integralen Linkers ist die Reaktionskontrolle, da die Synthese direkt am Harz stattfindet. Mit seinen sterischen und elektronischen Effekten kann das Harz einen mehr oder weniger großen Einfluss auf den Verlauf und Ausgang der Synthese haben.

Mittlerweile finden mehrheitlich Linker vom nichtintegralen Typ Verwendung. Bekannte Vertreter sind z.B. der Wang-Linker und der Sasrin-Linker, aber auch der Trityl-Linker existiert in einer nichtintegralen Form. Die Anknüpfung an die Festphase erfolgt gewöhnlich über Ether-, Amid- oder C-C-Bindungen.^[140]



der polymergebundenen Spezies. Diese Methode setzt jedoch eine komplette und einheitliche Abspaltungsreaktion voraus, was nicht immer gegeben ist. Daneben ist die isolierte Ausbeute nicht immer identisch mit der „on-bead“-Ausbeute und die Methodik erlaubt keinen repräsentativen Einblick in die Chemie am Harz. Eine Herausforderung für den Chemiker im Rahmen der Festphasensynthese ist daher die direkte Analytik am polymeren Träger.^[58, 99, 141, 142]

Mittlerweile sind verschiedene spektroskopische Methoden für die Analyse von Substanzen am Harz etabliert. Unter diesen Analysenmethoden finden sich die vielseitigsten Techniken, wie die NMR-Spektroskopie mit der „Magic-Angle-Spinning“-Technik, die IR- und die Massenspektroskopie. Auf der Suche nach einem analogen Verfahren für die Dünnschichtchromatografie wird auf Farbttests zurückgegriffen.^[143-145]

3.5.1 Colorimetrische Testverfahren

Wichtig bei jeder organischen Synthese, ob in Lösung oder an einem Trägermaterial, ist die Reaktionskontrolle. In der Lösungschemie geschieht dies meist routinemäßig mit der Beobachtung des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatografie (DC) und gegebenenfalls Anfärbung der Chromatogramme. Bei Reaktionen an der Festphase kann auf eine solche Analysemethode nicht zurückgegriffen werden. Daher besteht immer noch ein enormer Bedarf für Farbttests zur Identifikation von funktionellen Gruppen, um den Umsatzgrad der durchgeführten Synthese zu beurteilen. Die bereits vorhandenen Testmethoden stammen größten Teils aus der Festphasenpeptidchemie und sind daher nur bedingt in der allgemeinen Festphasensynthese einsetzbar. Zudem sind diese Assays meist nur zum qualitativen Nachweis geeignet. Auf Grund ihrer Bedeutsamkeit in der Peptidchemie fand die Aminfunktion bei der Entwicklung von Farbttests besondere Beachtung. Dies zeigt sich auch in der Fülle der Nachweise für diese funktionelle Gruppe. Einige der gängigsten Reagenzien und die Anwendungsweise sind in der Tabelle 1 aufgelistet.^[146]

Tab. 1: Gängige Farbnachweise für Amine.^[146]

Farbassay	Optionen
Pyridin*HCl	Quantitativer Nachweis von freiem Amin durch AgNO ₃ -Titration
Ninhydrin →Kaiser →Sarin	Qualitativer Nachweis von freiem Amin Quantitative Bestimmung über UV-Messung
Pikrinsäure	Quantitative Bestimmung von freiem Amin durch Säure-Base-Titration gefolgt von UV-Messung
TNBS	Qualitativer Nachweis von primären Aminen
Bromophenolblau	Qualitativer Nachweis von freiem Amin durch Säure-Base-Titration
DMT	Quantitativer Nachweis von Aminen und Alkoholen durch Tritylierung-Detritylierung gefolgt von UV-Messung
Chloranil	Qualitativer Nachweis von sekundären Aminen
NPIT	Qualitativer und quantitativer Nachweis von Aminen durch Tritylierung-Detritylierung gefolgt von UV-Messung
DABITC	Qualitativer Nachweis von primären und sekundären Aminen
MGI	Qualitativer Nachweis von primären und sekundären Aminen
Isatin	Qualitativer Nachweis von sekundären Aminen
NF31	Qualitativer Nachweis von freien Aminen

Neben den Aminnachweisen spielen Farbreaktionen noch für Carbonsäuren, Alkohole und Aldehyde eine Rolle, doch sind diese bei weitem nicht so zahlreich.

Sowohl qualitativ als auch quantitativ konnten *Yan et al.* die Umsetzung von Carbonylgruppen messen. Hierfür wurde Dansylhydrazin zur Derivatisierung von Aldehyden bzw. Ketonen verwendet und der Verbrauch des Reagenz mittels Fluoreszenzspektroskopie bestimmt.^[143, 147] Speziell für Aldehyde sind außerdem

qualitative Farbassays auf der Basis von 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazol (Purpald[®]) und 4-Methoxybenzaldehyd (*p*-Anisaldehyd) verfügbar.^[148, 149]

Freie Alkoholgruppen können sowohl mit *p*-Nitrobenzylpyridin (PNBP) als auch mit Alizarin R bzw. Fluorescein nachgewiesen werden.^[150, 151] Bei Letzteren ist jedoch eine vorherige Markierung mit 2,4,6-Trichloro-[1,3,5]-triazin (TCT) nötig. Nach vorheriger Behandlung mit Diphenyldichlorsilan können tertiäre Alkohole mit Methylrot selektiv detektiert werden.^[152] Bei allen drei Verfahren ist jedoch nur eine qualitative Bestimmung möglich.

Yan et al. veröffentlichten einen Farbtest für die Bestimmung des absoluten Gehaltes an Alkohol- und Carbonsäurefunktionen. Nach der Reaktion mit 9-Anthroylnitril (Alkohole) bzw. mit 1-Pyrenyldiazomethan (Carbonsäuren) wurde der Gehalt des Reagenz in der Lösung mittels UV-Spektroskopie ermittelt.^[153]

Taddei et al. konzipierten einen qualitativen Nachweis auf freie Carbonsäurefunktionen. Dabei wird die polymergebundene Carbonsäure mit Triethylamin und Malachitgrün zu einem farbigen Salz umgesetzt.^[154]

Zur Identifikation der wichtigsten Funktionalitäten steht somit eine ausreichende Zahl von Farbreaktion zur Auswahl. Dennoch ist auch hier eine weitere intensive Entwicklung von Nöten, um auch andere funktionelle Gruppen zügig und vor allem eindeutig am Harz nachweisen zu können.

3.5.2 IR-Spektroskopie

Die Fourier-Transformations-IR-Spektroskopie (FT-IR) ist zurzeit die einfachste, kostengünstigste und bequemste Methode zur Analyse von polymergebundenen Verbindungen. Dieses Verfahren ermittelt vorwiegend Daten aus dem Inneren der Polymerkügelchen, welches 99 % der chemischen Funktionalität beinhaltet. Das Auftreten oder Verschwinden eines IR-Chromophors in einem Molekül kann eine effektive Methode zur Überwachung der Kinetik einer Reaktion an der Festphase sein.^[155, 156]

Eine Weiterentwicklung ist die so genannte Fourier-Transformations-IR-Mikrospektroskopie (Single-Bead FT-IR), bei der einzelne Polymerkügelchen vermessen werden können. Einerseits können durch den Transmissionsmodus

Spektren für das komplette Kügelchen erhalten werden. Die Verwendung der abgeschwächten Totalreflexion (ATR) liefert andererseits Informationen von der Kugeloberfläche. Hierbei ist das ATR-Objektiv im physikalischen Kontakt mit der Polymeroberfläche. Da das FT-IR-Spektrometer häufig noch mit einem optischen Mikroskop verbunden ist, kann zudem noch die Polymermorphologie untersucht werden.^[141, 144, 156]

3.5.3 NMR-Spektroskopie an der Festphase

Die Kernresonanzspektroskopie ist für den organischen Chemiker eine vertraute und schnelle Technik, die wichtige Informationen zur Aufklärung von chemischen Strukturen liefert. Die Analyse von noch an Harzkörnern gebundenen Verbindungen stellt jedoch weiterhin eine Herausforderung dar. Insbesondere die begrenzte Mobilität der Polymere selbst als auch die eingeschränkte Beweglichkeit der gebundenen Moleküle führen zu breiten und schlecht aufgelösten Signalen. Darüber hinaus verursacht das Polymergerüst häufig zusätzliche unerwünschte Untergrundsignale, die wichtige Details des Verbindungsspektrums überlagern. Vor allem zwei Techniken, die Gelphasen-NMR- sowie die „Magic-Angle-Spinning“-Technik, haben sich zum Teil gut bewährt.^[157, 158]

3.5.3.1 Gelphasen-NMR

Organische Moleküle können nur dann effektiv mittels NMR-Spektroskopie analysiert werden, wenn das Spektrum eine gute Auflösung besitzt (enge Linienbreite). Dies geschieht typischerweise durch die Analyse von physikalisch homogenen Proben in Lösung, um die das statische Feld des NMR-Magneten „geshimmt“ und dadurch die Probe magnetisch homogen gemacht wird (bis hin zu ppb).

Alle Substanzen besitzen eine magnetische Suszeptibilität, ein Maß für die Beeinflussung des umgebenen Magnetfeldes durch die Probe. Eine homogene Substanz wird nur eine homogene Änderung eines angelegten statischen Magnetfeldes verursachen. Diese Änderung kann besonders dann leicht

„herausgeschimmt“ werden, wenn die Probe eine zylindrische Geometrie besitzt, die unendlich lang relativ zu der Detektorspule ist.

Eine heterogene Probe, wie z. B. das gequollene Harz, besitzt jedoch durchweg Regionen mit unterschiedlicher magnetischer Suszeptibilität. Diese verursachen lokale Änderungen bzw. Verzerrungen im Magnetfeld, welche nicht durch das „Shimmen“ des Feldes korrigiert werden können. Diese uneinheitliche magnetische Suszeptibilität bewirkt eine zusätzliche Linienverbreiterung, die wiederum zu der normalen NMR-Linienbreite addiert wird. Der Umfang der Linienverbreiterung vergrößert sich direkt zur NMR-Beobachtungsfrequenz.

Daneben kann auch die eingeschränkte molekulare Beweglichkeit innerhalb der Probe zur Vergrößerung der Linienbreite führen. Dies ist mit einer der Gründe dafür, weshalb Proben von Feststoffen breite NMR-Resonanz aufweisen. Da eine signifikante Bewegungsfreiheit zum Erhalt einer engen Linienbreite erforderlich ist, werden alle Harze vor der Spektrenaufnahme in dem Lösemittel so gut es geht gequollen. Der Ausdruck Gelphasen-NMR wird für diese Technik verwendet, da eine Aufschlammung erhalten wird, die zum Erhalten auswertbarer Daten wichtig ist.

Die mit dieser Technik aufgenommenen Protonenspektren bestanden leider immer noch aus sehr breiten Linien (100-300 Hz). Zwar wurden weiterhin Versuche unternommen, die Anwendbarkeit des Gelphasen-NMRs zu verbessern, doch in den meisten Fällen limitierte die große Linienbreite die Datenanalyse. Brauchbare Informationen konnten nur bei Kernen mit signifikanter Streuung der chemischen Verschiebung wie ^{13}C , ^{19}F und ^{31}P erhalten werden. Alternativ wurde auch ein umfassendes Ausrichten zum Verstärken der spektralen Auflösung verwendet.^[159, 160]

3.5.3.2 Magic-Angle-Spinning-NMR (MAS-NMR)

Die oben erwähnte Linienverbreiterung, welche durch die dipolaren Kopplungen und der unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilität verursacht wird, kann mit der MAS-Technik reduziert werden. Die dipolare Kopplung ist in der Form $(3\cos^2\theta - 1)$ winkelabhängig, wobei sich der Winkel zwischen den dipolargekoppelten Spins und dem statischen Magnetfeld befindet. Wird die Probe nun schnell um eine 54.7°

Achse, dem „magischen Winkel“, relativ zum statischen Magnetfeld rotiert, so werden die Dipolkopplungen auf 0 reduziert, d. h. ($3\cos^2\theta - 1 = 0$).

Das Rotieren der Probe mittelt auch die umfangreiche magnetische Suszeptibilität, und die damit verbundene Linienverbreiterung wird reduziert. Die MAS-NMR-Spektren nähern sich der Qualität von Spektren in Lösung. Die daraus resultierende engere Linienbreite erlaubt auch eine gesteigerte Empfindlichkeit relativ zum Gelphasen-NMR, was eine kürzere Aufnahmezeit mit sich bringt. Beispielsweise können ^{13}C -MAS-Daten in 20 Minuten gesammelt werden, während ein vergleichbares ^{13}C -Gelphasen-Spektrum mehrere Stunden in Anspruch nimmt. Daneben konnte mit der ^{13}C -MAS-Technik die Beladung von Harzen quantitativ bestimmt werden.^[161]

Ein Maß für die Qualität der Spektren von polymergebundenen Substraten sind die realisierbaren Linienbreiten. In der Praxis werden von der gleichen Substanz Spektren mit variabler Qualität erhalten, die abhängig vom Polymer und Lösemittel sind. In einer ersten Betrachtung liegt es nahe anzunehmen, dass die Linienbreite mit der Quellbarkeit abnimmt, da die Beweglichkeit in besser gequollenen Harzen zunimmt. Doch systematische Studien haben gezeigt, dass die Realität ungleich komplexer ist. Neben dem polymeren Träger und dem Lösemittel spielen auch die fixierte Verbindung und deren Solvatisierung eine Rolle.^[157-159]

Neben Farbttests und der IR-Spektroskopie, die eher für charakteristische Gruppen in einem Molekül geeignet sind, stehen zur Strukturaufklärung von Substanzen die Gelphasen- und MAS-Technik zur Verfügung. Der Forscher ist bei der ersteren NMR-Methode auf Grund der Linienverbreiterung gewöhnlich auf ^{13}C -Spektren beschränkt. Dieses Verfahren benötigt jedoch keine zusätzlichen Geräte und kann in normalen Proberöhrchen durchgeführt werden, wodurch zusätzliche Kosten entfallen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit zur Aufnahme von MAS-NMR-Spektren, die sich qualitativ den Spektren in Lösung nähern.

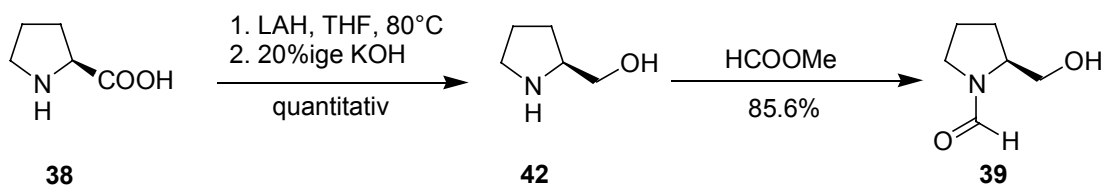
3.6 Synthese der Ausgangssubstanz

Von den weiter oben vorgestellten Harzen wurde das mikroporöse quer vernetzte Polystyrol als Träger ausgewählt. Die Wahl fiel dabei auf das Merrifield-Harz, das

durch die Chlormethylenfunktionalität schon von Natur aus einen guten Anker für das Ausgangsmolekül, das Formylprolinol, besitzt.

Entsprechend den ausgiebigen Studien von *Enders et al.* bei verschiedenen asymmetrischen Reaktionstypen verursacht die Methoxygruppe durch Chelatbildung mit dem Lithiumion eine hohe asymmetrische Induktion. Zur Untersuchung der Fragestellung, ob die Anwesenheit eines Polystyrolgerüsts in unmittelbarer Nachbarschaft zum Ethersauerstoff diesen Chelateffekt beeinflusst und folglich eine Schwächung oder Stärkung der asymmetrischen Steuerung verursacht, wurde zunächst in einer Modellstudie die Benzylgruppe an die Formylverbindung gekoppelt. Um etwaige zusätzliche Einflüsse durch eine Spacereinheit beurteilen zu können, wurde außerdem Ethylenglycolmonomethylether an das Formylprolinol gebunden. Studien, in denen die Hydroxyfunktion durch Reste $R = \text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $R = \text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ und auch $R = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ substituiert wurde, hatten annähernd gleiche Induktion wie das SAMP-Hydrazon gezeigt.^[17, 162]

Die Ausgangsverbindung **39** ist durch Reduktion von (S)-Prolin **38** mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) zum Prolinol **42** und anschließender Formylierung mit Ameisensäuremethylester nach gut ausgearbeitetem Standardverfahren effizient zugänglich.^[14, 17]

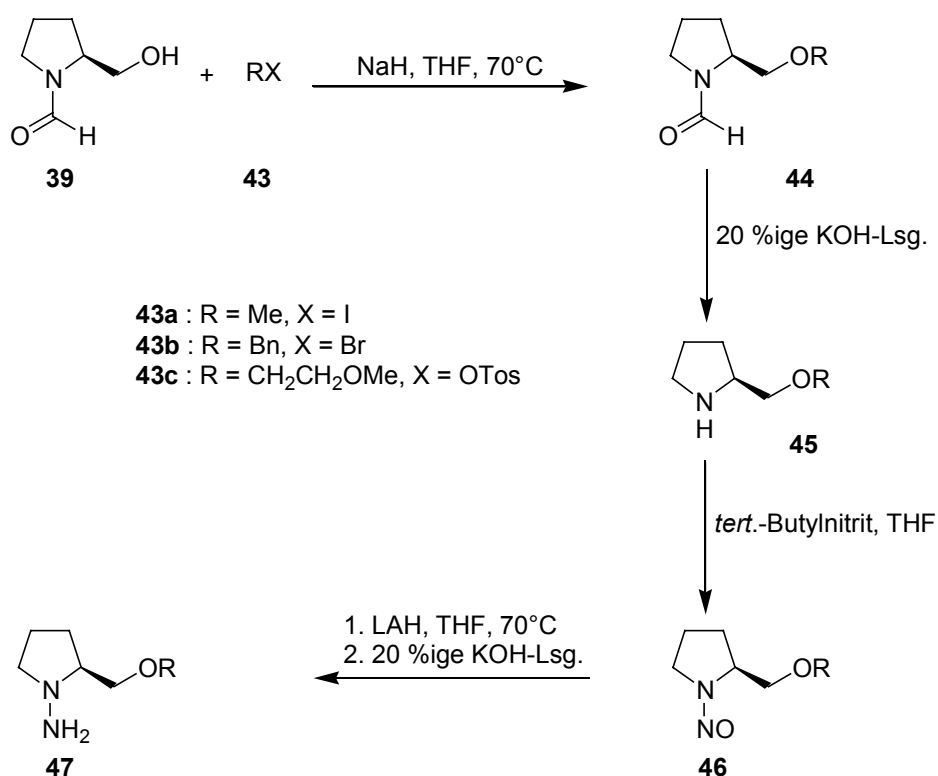


Schema 14: Herstellung des (S)-1-Formyl-2-hydroxymethylpyrrolidin **3**.

Dabei wird die Aminosäure im Molmaßstab quantitativ reduziert und ohne weitere Aufarbeitung in die Formylierung eingesetzt. Das geschützte Prolinol **39** wurde nach Destillation in 86 % Ausbeute als gelbes Öl erhalten, das bei längerem Stehen an der Luft eine orange Färbung annimmt.

3.7 Synthese der chiralen (S)-Auxiliare

Ausgehend von Formylprolinol **39** wurden über eine Williamson'sche-Ethersynthese die in der Seitenkette modifizierten Derivate **44** erhalten.^[163] Hierbei wurde zuerst mit einer starken Base (NaH) das Alkoholat generiert und anschließend in einer nucleophilen Substitution mit den entsprechenden Alkylhalogeniden **43** umgesetzt. Die Tosylverbindung **43c** ist durch Umsetzung des freien Alkohols mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid leicht zugänglich. Als Alternative zu diesem bietet sich auch das entsprechende Chlorid an. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen zeigen bei allen drei Derivaten für die Amid-Rotamere zwei charakteristische Singulets im Bereich von 8.30 und 8.25 ppm. Des weiteren liegt im ¹³C-NMR-Spektrum eine Signalverdoppelung vor. Diese beiden Phänomene fanden sich zuvor auch schon bei der Ausgangsverbindung **39**.



Schema 15: Synthese der chiralen Auxiliare.

Die Abspaltung der Formylschutzgruppe mittels 20%iger wässriger KOH-Lösung bei Raumtemperatur gelang im Falle von **44a** und **44c** problemlos. Die Schutzgruppenabspaltung bei dem Benzylderivat **44b** gestaltete sich

problematischer. Selbst durch Erhitzen konnte das Formamid nur zu einem sehr geringen Teil abspalten werden.

Auf Grund der Alkylierung der Hydroxyfunktion verschlechterte sich schon die Löslichkeit der beiden ersten Derivate in der wässrigen KOH-Lösung. Die Einführung des Benzylethers in die Seitenkette steigerte die Hydrophobie des Moleküls jedoch noch einmal. Eine vollständige Spaltung des Formamids gelang schließlich durch zweitägiges Erhitzen bei 100°C in einer Lösung aus Ethanol und 20%iger KOH-Lösung (1:1).

Die anschließende Umsetzung zu den Nitrosaminen **46** erfolgte mit *tert.*-Butylnitrit in THF. Im ¹³C-NMR-Spektrum findet sich auch hier wieder ein doppelter Signalsatz für die *E/Z*-Isomere. Die Nitrosamine wurden auf Grund ihrer Cancerogenität ohne weitere Aufarbeitung in die darauf folgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Hydrazinen **47** eingesetzt. Nach anschließender basischer Hydrolyse wurden die Produkte entweder destillativ oder chromatografisch aufgereinigt. Die chiralen Auxiliare konnten in Gesamtausbeuten von 45 % (SAMP, **47a**), 41 % (SAMEP, **47b**) und 46 % (SABP, **47c**)^[164] ausgehend von (*S*)-Prolin **38** erhalten werden.

Tab. 2: Ausbeuten der synthetisierten Hydrazine **47** und deren Vorstufen.

Verbindung	Rest R	Ausbeute [%]
44a	Me	89
44b	Bn	73
44c	CH ₂ CH ₂ OMe	78
45a	Me	96
45b	Bn	99
45c	CH ₂ CH ₂ OMe	87
46a	Me	93 ^a
46b	Bn	95 ^a
46c	CH ₂ CH ₂ OMe	83 ^a
47a	Me	67 ^b
47b	Bn	70 ^c
47c	CH ₂ CH ₂ OMe	97 ^c

a: isoliertes Rohprodukt

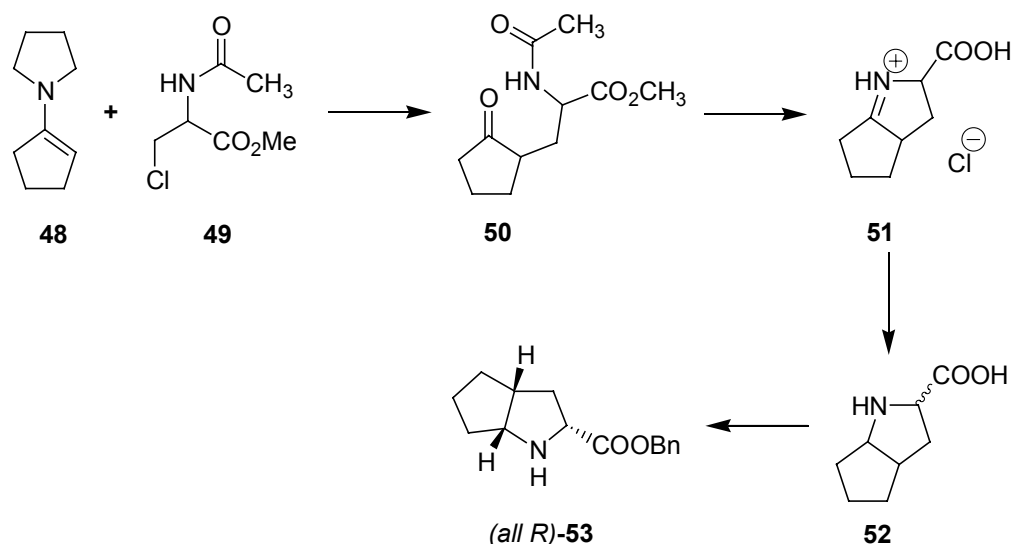
b: destillative Aufarbeitung über Kurzwegdestille

c: chromatografische Aufarbeitung

3.8 Synthese eines Analogon für das (*R*)-Enantiomer

Während die bisher erwähnten Derivate alle (*S*)-Konfiguration besitzen, umfasste die vorliegende Arbeit auch die Synthese einer dem (*R*)-Enantiomeren analogen Verbindung. Hierbei sollte nicht das Enantiomere RAMP aufgebaut werden, da die Verfügbarkeit des (*S*)-Prolins aus dem chiral Pool nicht gegeben ist. Vielmehr konnte von der nicht natürlichen Aminosäure (*R,R,R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure bzw. deren Benzylester **53** ausgegangen werden.

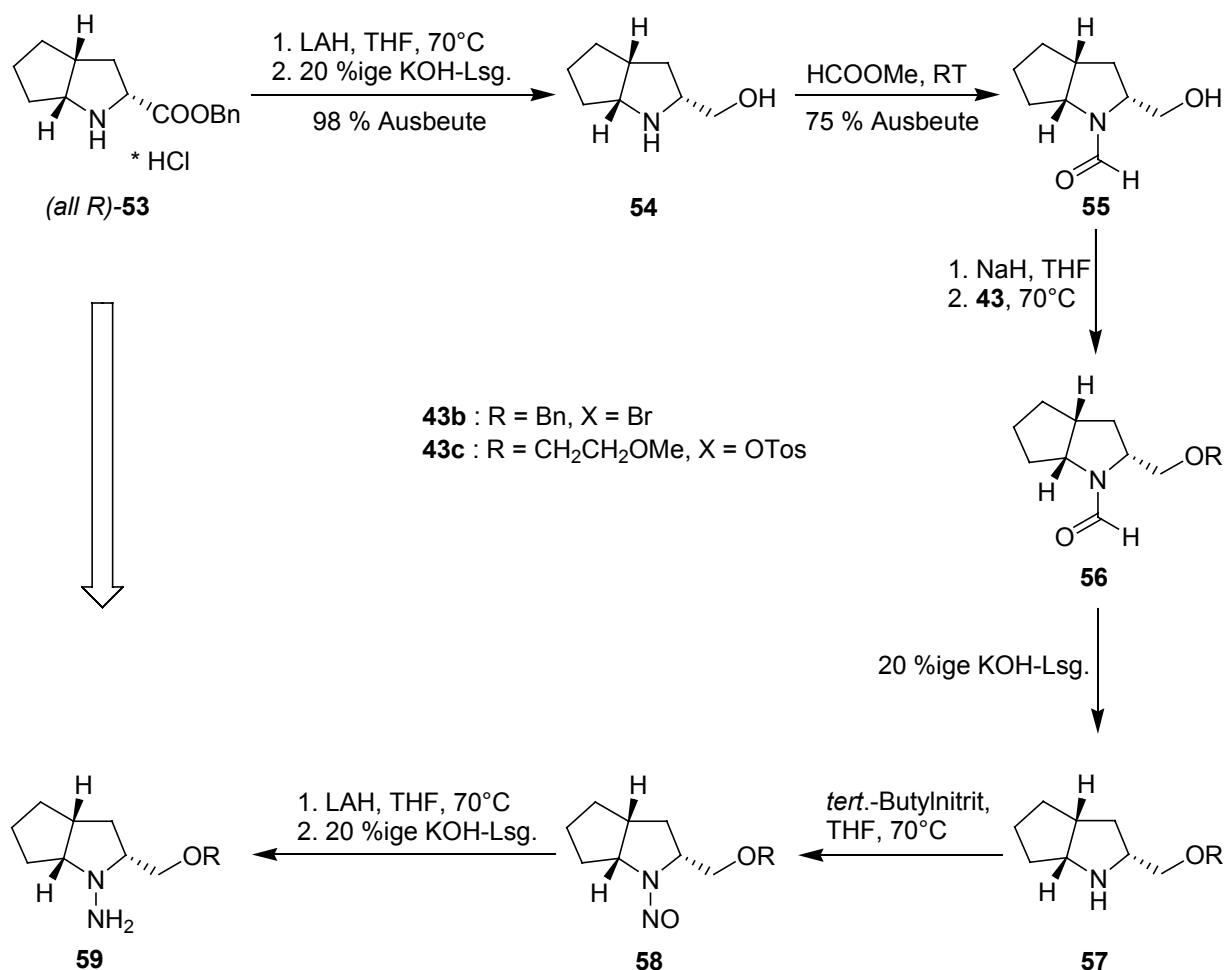
Das (*all-S*)-Enantiomer ist ein Strukturelement des Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Inhibitors Ramipril der Hoechst AG. In einer Enaminreaktion von Cyclopentenpyrrolidin **48** und dem Chloralanin-Derivat **49** entsteht das Zwischenprodukt **50**, wobei die chirale Information verloren geht. Die saure intramolekulare Cyclisierung führt zu der Iminosäure **51** unter Schutzgruppenabspaltung. Bei der darauf folgenden Hydrierung entsteht das racemische Hydrochlorid der Aminosäure **52**. Nach der Überführung in den Benzylester fällt (*all-R*)-**53** als Abfallprodukt bei der Racematspaltung der beiden Enantiomeren an.^[165, 166]



Schema 16: Synthese des (*all-R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylesters **53**.

Analog zur Synthese von SAMP wurde (*all-R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylesterhydrochlorid **53** mittels LAH in 98 % Ausbeute zum Aminoalkohol

54 reduziert. Neben dem Aminoalkohol wurde so auch der Benzylalkohol im Verhältnis 1:1 erhalten, dessen Abtrennung vom gewünschten Produkt sich als problematisch erwies. Daher wurde dieses Gemisch direkt in der nächsten Stufe eingesetzt. Nach dem Schützen der Aminofunktion zum Formamid konnte das reine Produkt **55** nach säulenchromatografischer Aufarbeitung als gelbes Öl erhalten werden. Die Ausbeute lag mit 75 % deutlich unter dem Ergebnis für das Formylprolinol **39** (83 %). Versuche, die Verbindung in kristalliner Form durch Kristallisation aus einem Gemisch von Ligroin/Toluol (5:1) zu erhalten, gelangen nicht.^[167] Im Protonenspektrum sind wiederum bei $\delta = 8.24$ und 8.32 zwei Singulets für das H-Atom der Formylgruppe zu erkennen. Die *cis/trans*-Rotamere liegen in einem Verhältnis von 2:5 vor.



Schema 17: Synthese der (*all-R*)-Hydrazine **59**.

Die O-Alkylierung unter Verwendung von Benzylbromid **43b** bzw. des Tosylats **43c** führte zu den alkylierten Amiden **56**. Der entsprechende Methylether wurde erstmals von *Martens et al.* synthetisiert und das (*all-R*)-Enantiomer von *Enders et al.* in verschiedenen asymmetrischen Reaktionen erfolgreich verwendet.^[167-169] Bei der Umsetzung mit der Tosylverbindung **43c** konnte das gewünschte Produkt trotz umfangreicher Variationen der Reaktionsbedingungen nur in einer Ausbeute von 22 % isoliert werden.

Die darauf folgenden Syntheseschritte, Formamidspaltung, *N*-Nitrosierung zu **58** und abschließende Reduktion zu den Hydrazinen **59**, erfolgten wie oben beschrieben und benötigten keinerlei Modifizierung der Reaktionsbedingungen. Im Unterschied zu den Monocyclen gelang die Nitrosierung nur mit Ausbeuten von 50 bzw. 43 %. Um das cancerogene Nitrosamin zu umgehen, überführte *Martens* den Aminoether unter Zugabe von Kaliumcyanat im basischen Medium in das Harnstoffderivat. Anschließender Hofmann-Abbau ergab das Hydrazin.^[167]

Tab. 3: Ausbeuten der synthetisierten Hydrazine **59** und deren Vorstufen.

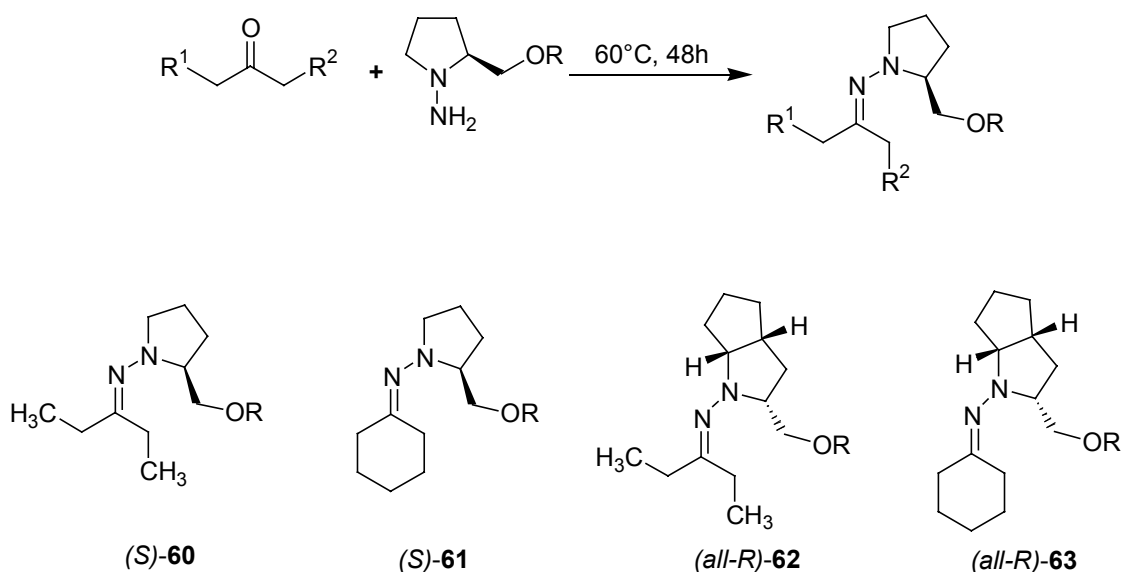
Verbindung	Rest R	Ausbeute [%]
56b	Bn	98 ^a
56c	CH ₂ CH ₂ OMe	22 ^a
57b	Bn	80
57c	CH ₂ CH ₂ OMe	80
58b	Bn	50 ^a
58c	CH ₂ CH ₂ OMe	43 ^a
59b	Bn	97 ^a
59c	CH ₂ CH ₂ OMe	95 ^a

a: chromatografische Aufarbeitung

Die Hydrazine wurden in Gesamtausbeuten von 28 % für **59b** und 5 % für **59c** ausgehend vom Benzylesterhydrochlorid **53** hergestellt. Diese Ergebnisse liegen im Vergleich zu den monocyclischen Hydrazinen deutlich niedriger. Im Falle des Derivates **59c** lag dies vor allem an der Umsetzung zum Ether. Auch die Nitrosierung der Aminofunktion beider Derivate führte nur zu befriedigenden Ausbeuten.

3.9 Synthese der Keton- und Aldehyd-Hydrazone

Die SAMP-Hydrazone und die Hydrazone der hergestellten Hydrazinderivate von Carbonylverbindungen können nahezu quantitativ und in hohen Reinheiten durch einfaches Zusammengeben des chiralen Hydrazins mit einem geringen Überschuss der Carbonylverbindung und anschließendem Rühren bei 60°C unter Schutzgas erhalten werden. Nach chromatografischer Aufarbeitung sind die gereinigten Produkte unter Argon im Tiefkühlschrank (–20°C) unbegrenzt lagerbar.^[14]



Schema 18: Hergestellte Hydrazone und deren allgemeiner Syntheseweg.

Als exemplarische Vertreter jeweils eines acyclischen und cyclischen Ketons wurden für die Umsetzung Pentan-3-on und Cyclohexanon verwendet. Ihre SAMP-Hydrazone sind bereits literaturbekannt, gut untersucht und im Falle des Pentanon-Hydrazons wichtige Intermediate in der Synthese von Naturstoffen.^[13, 15]

In entsprechender Weise wurden die Hydrazone von (*all-R*)-2-Amino-3-benzyloxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan **59b** und (*all-R*)-2-Amino-3-methoxyethoxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan **59c** in Ansatzgrößen zwischen 1 und 1.5 mmol synthetisiert.

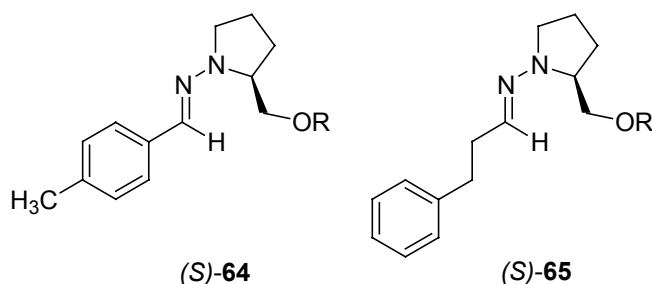


Abb. 13: Aldehydhydrazone aus den Hydrazinen **47**.

Durch Mischen des chiralen Hydrazins mit 4-Methylbenzaldehyd (*p*-Tolualdehyd) bzw. mit 3-Phenylpropionaldehyd (Hydrozimtaldehyd) bei 0°C und anschließendem Rühren bei RT wurden zusätzlich die Aldehydhydrazone **64** und **65** erhalten.^[170] Sowohl die so aus den Aldehyden als auch den Ketonen erhaltenen Hydrazone liegen als schwach gelbe bis leicht orange Öle vor.

Tab. 4: Ausbeute der isolierten Hydrazone.

Hydrazon	Rest R	Ausbeute [%]
(S)- 60a	Me	90 (87) ^a
(S)- 60b	Bn	81
(S)- 60c	CH ₂ CH ₂ OMe	70
(S)- 61a	Me	96 (92) ^a
(S)- 61b	Bn	92
(S)- 61c	CH ₂ CH ₂ OMe	80
(S)- 64a	Me	67
(S)- 64b	Bn	67
(S)- 64c	CH ₂ CH ₂ OMe	50
(S)- 65a	Me	99
(S)- 65b	Bn	98
(S)- 65c	CH ₂ CH ₂ OMe	99
(<i>all</i> -R)- 62b	Bn	71
(<i>all</i> -R)- 62c	CH ₂ CH ₂ OMe	88
(<i>all</i> -R)- 63b	Bn	76
(<i>all</i> -R)- 63c	CH ₂ CH ₂ OMe	60

a: Literaturwerte^[15]

Die Umsetzung der Hydrazine mit dem Toluualdehyd lieferte bei allen drei Derivaten durchweg schlechtere Ausbeuten. Dies konnte auch nicht durch die Variation der Aufarbeitungsweise verbessert werden. Des weiteren liegen die Ergebnisse bei den Methoxyethoxy-Derivaten unterhalb den Ausbeuten der Methoxy- und der Benzyloxy-Derivaten. Ob hier ein Einfluss der zusätzlichen Ethergruppierung eine Rolle spielt, bleibt offen. Der Zusatz von Molekularsieb zur Wasserentfernung zeigte wieder Erwarten keine nennenswerte Verbesserung der Ergebnisse. Die Resultate bei den Hydrazonen der bicyclischen Derivate weisen keinen einheitlichen Trend auf, können aber sicherlich durch Optimierung der Reaktionsbedingungen noch gesteigert werden.

Die so synthetisierten Hydrazone sollten im Folgenden in einer asymmetrischen Reaktion umgesetzt werden. Hierfür bieten sich die in der Einleitung vorgestellten Reaktionswege an.

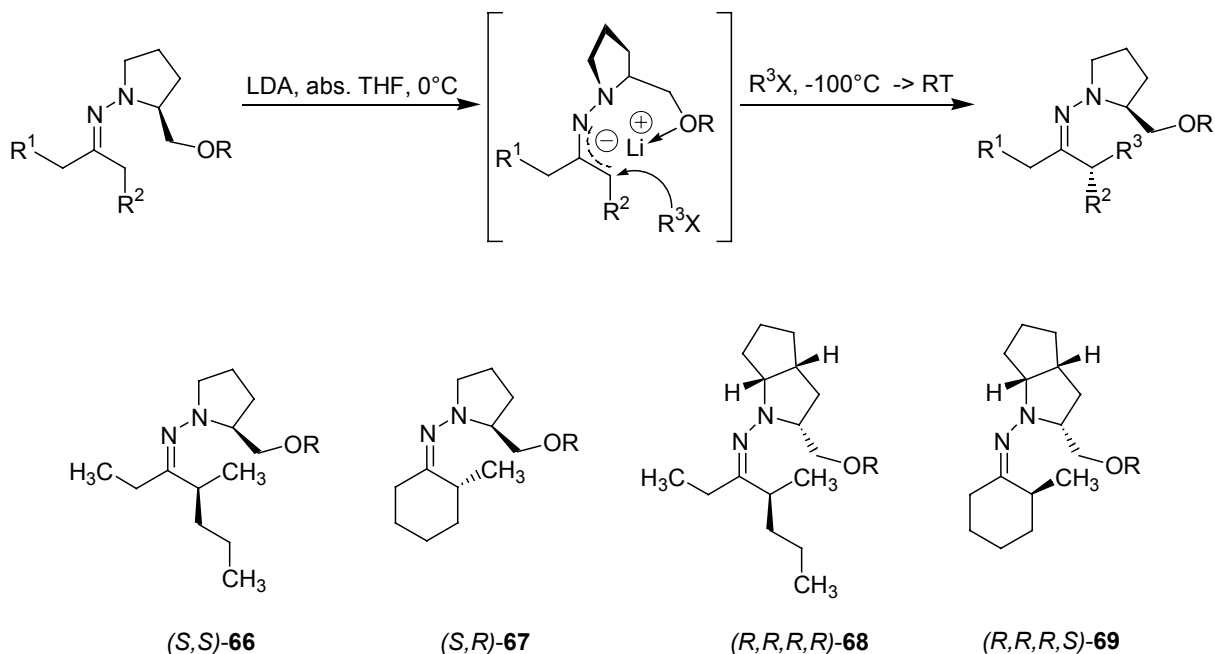
3.10 Asymmetrische α -Alkylierung der chiralen Hydrazone

Mit der SAMP-Hydrason-Methode gelingt die Herstellung von chiralen α -substituierten cyclischen und acyclischen Ketonen in guten chemischen Ausbeuten und sehr hohen Enantiomerenüberschüssen.^[14, 15] Damit die Reaktion einen regioselektiv eindeutigen Verlauf nimmt, ist diese Methode im Falle acyclischer Ketone auf die Alkylierung von symmetrischen Ketonen oder solchen, die nur auf einer Seite α -Wasserstoffatome besitzen, beschränkt.^[16] Auch chirale Aldehyde können auf diese Weise synthetisiert werden, wobei bezüglich Ausbeute und Diastereoselektivität etwas schlechtere Ergebnisse erzielt werden.^[14]

Die synthetisierten Hydrazone sollten zunächst in der asymmetrischen α -Alkylierung eingesetzt werden. Bei der asymmetrischen elektrophilen Substitution in α -Stellung zur Carbonylgruppierung hängen die Enantioselektivität und der Enantiomerenüberschuss der Endprodukte vor allem ab von:

- der Stereoselektivität der Deprotonierung,
- der Stereoselektivität der Alkylierung und
- den milden Reaktionsbedingungen der Hydrazonspaltung.^[16]

Schema 19 zeigt die allgemeine Syntheseroute zur Alkylierung der Hydrazone. Im ersten Schritt der Reaktion werden die Hydrazone in absolutem THF auf 0°C abgekühlt und mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert. Dieses kann *in situ* mittels *n*-Butyllithium-Lösung und Diisopropylamin hergestellt oder aber als fertige Lösung eingesetzt werden.



Schema 19: Mechanismus zur C-Alkylierung und alkylierte Ketonhydrazone.

In diesem Deprotonierungsschritt entsteht durch intramolekulare Chelatisierung des Lithiumions über die Etherfunktion eine 1-Azaallylanion-Lithiumkation-Kontaktspezies, welche in vier verschiedenen Isomeren vorliegen kann. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen (LDA, THF, 0°C) werden die Azaenolate jedoch stereoselektiv als $E_{CC}Z_{CN}$ -Isomere gebildet.^[171] Auch der Wechsel von der Methoxy- zu der Methoxyethoxy- bzw. zu der Benzyloxy-Gruppe sollte an der Chelatisierung prinzipiell nichts ändern.

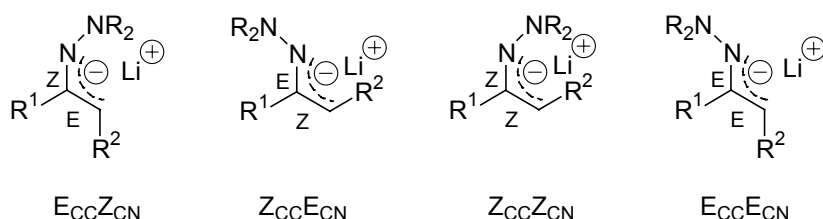


Abb. 14: Mögliche Isomere der Azaenolate.

Die intramolekulare Chelatisierung ist essenziell für die Diastereoselektivität des bei niedriger Temperatur erfolgenden Angriffs des Alkylhalogenids und garantiert so die hohen Diastereomerenreinheiten der α -alkylierten Hydrazone.

Nach der Zugabe der LDA-Lösung wurde noch einige Zeit bei 0°C weitergerührt und anschließend zur Alkylierung auf -100°C abgekühlt. Als Alkylierungsreagenz fand für die Pentanonhydrazone *n*-Propyliodid und für die Cyclohexanonhydrazone Methyl iodid Verwendung.

Tab. 5: Ausbeute der alkylierten Hydrazone.^b

Hydrazon	Alkylhalogenid	Alkylierte Hydrazone	Ausbeute [%]
(S)- 60a	Propyliodid	(S,S)- 66a	88 (91) ^a
(S)- 60b	Propyliodid	(S,S)- 66b	85
(S)- 60c	Propyliodid	(S,S)- 66c	84
(S)- 61a	Methyl iodid	(S,R)- 67a	72 (78) ^a
(S)- 61b	Methyl iodid	(S,R)- 67b	74
(S)- 61c	Methyl iodid	(S,R)- 67c	70
(all-R)- 62b	Propyliodid	(R,R,R,R)- 68b	64
(all-R)- 62c	Propyliodid	(R,R,R,R)- 68c	63
(all-R)- 63b	Methyl iodid	(R,R,R,S)- 69b	61
(all-R)- 63c	Methyl iodid	(R,R,R,S)- 69c	60

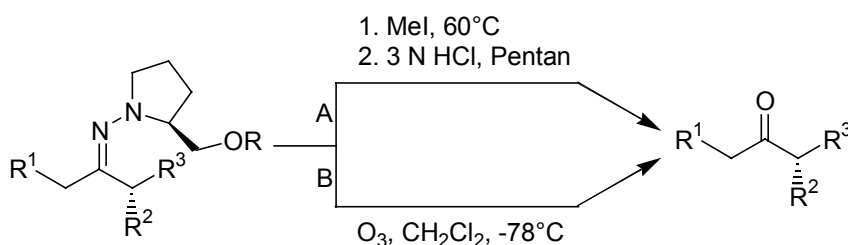
a: Literaturwerte^[15]

b: Ansatzgrößen zwischen 1 und 8.4 mmol

Nach dem Auftauen wurde der Reaktionsansatz hydrolysiert und die alkylierten Hydrazone säulenchromatografisch gereinigt. Die so erzielten Ausbeuten können der Tabelle 5 entnommen werden. Insgesamt gelang die Umsetzung in befriedigenden bis guten Ausbeuten. Die Ausbeute der Alkylierung der Pentanonhydrazone lag dabei etwas höher als die der Cyclohexanonhydrazone. Ein erkennbarer Einfluss der Seitenkette konnte bei der Umsetzung nicht festgestellt werden, da sich die erhaltenen Ausbeuten nicht signifikant unterschieden. Die Diastereomerenüberschüsse können über ¹H-NMR-Shift Experimente (Zugabe von Eu(fod)₃) ermittelt werden. Es wurde hier jedoch darauf verzichtet, da die Enantiomerenüberschüsse nach der folgenden Abspaltung bestimmt wurden, die mit den Diastereomerenüberschüssen übereinstimmen.

3.10.1 Spaltung der alkylierten Hydrazone

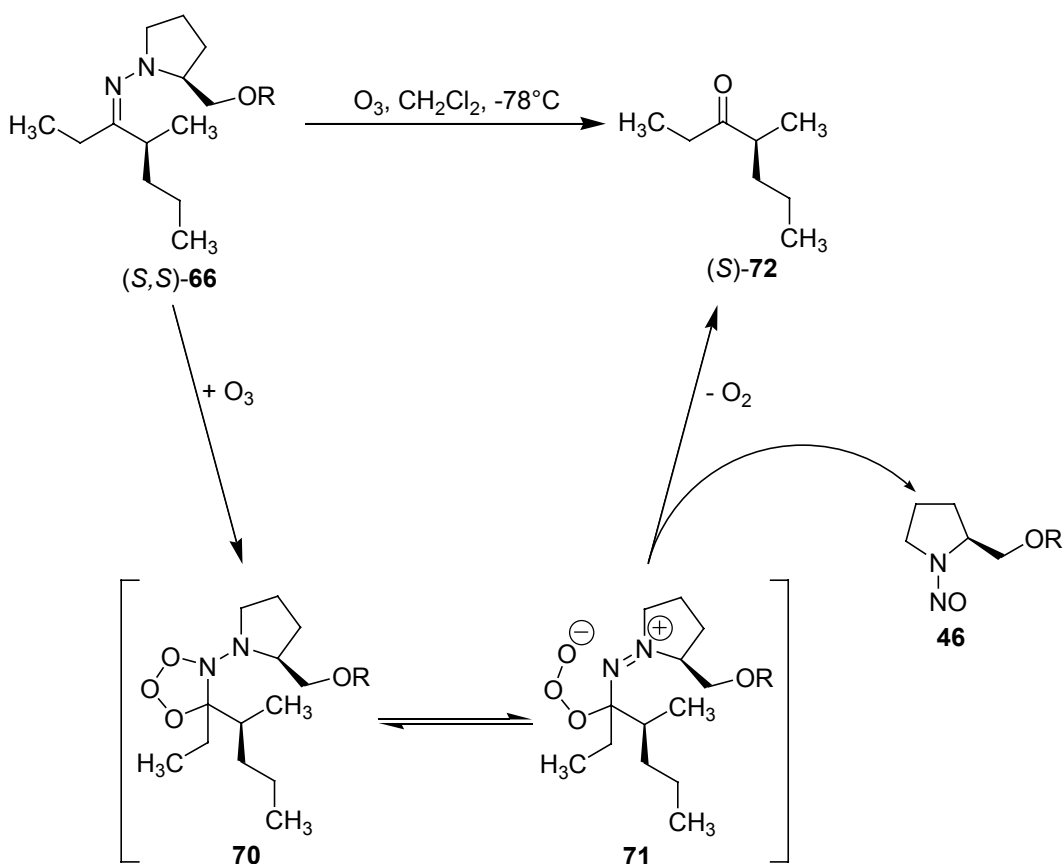
Die Freisetzung der α -substituierten chiralen Ketone aus den Hydrazonen erfolgt als letzter Schritt der Syntheseroute. Selbstverständlich sollte hierbei die optische Aktivität des chiralen Moleküls nicht verloren gehen. Daher muss eine Spaltungsmethode gewählt werden, die weder eine Epimerisierung noch eine Racemisierung mit sich bringt. Bei den SAMP-Hydrazonen haben sich vor allem die saure Hydrolyse über die Hydrazoniumiodide und die oxidative Spaltung mit Ozon bewährt. Ein weiterer Vorteil der beiden Verfahren liegt in der Zurückgewinnung des chiralen Nitrosamins, das weitgehend ohne Chiralitätsverlust wieder zum Hydrazin reduziert werden kann.^[14]



Schema 20: Methoden zur Spaltung der Hydrazone.

Eine neue und interessante Variante ist der Einsatz von gesättigter wässriger Oxalsäurelösung. Ebenso wie bei den obigen Verfahren handelt es sich um eine schonende und racemisierungsfreie Methode. Zudem hat sie den Vorteil, dass durch einfache Aufarbeitung das chirale Hydrazin recycelt werden kann.^[172]

In dieser Arbeit wurde die Ozonolyse verwendet, da es sich dabei um eine schonende und meist racemisierungsfreie, in hohen Ausbeuten verlaufende Methode handelt. Außerdem konnte so auf die Verwendung großer Mengen des cancerogenen Methyljodids verzichtet werden. Das Hydrazon wurde in Methylenchlorid aufgenommen und bei -78°C solange mit Ozon behandelt, bis die Reaktionslösung eine blaue Färbung annahm und dünnschichtchromatografisch kein Edukt mehr nachzuweisen war. Nach Entfernung von überschüssigem Ozon durch das Einleiten von Argon wurde das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch gereinigt.



Schema 21: Ozonolyse am Beispiel der alkylierten Pentanonhydrazone.

Das wiedergewonnene Nitrosamin **46** kann mit Lithiumaluminiumhydrid zum Hydrazin reduziert und somit für weitere Verwendungen recycelt werden. Die Recyclingrate beträgt in der Literatur 80 %, wobei ein Verlust von bis zu 10 % an optischer Aktivität des Hydrazins einkalkuliert werden muss.^[15]

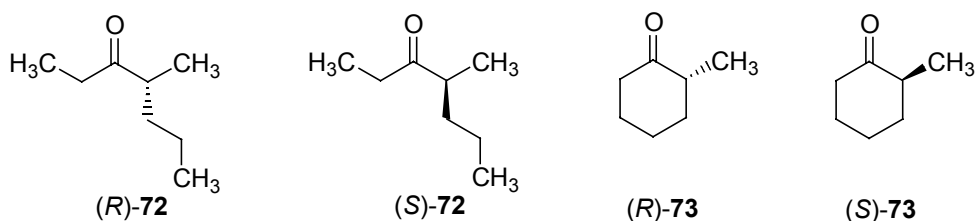
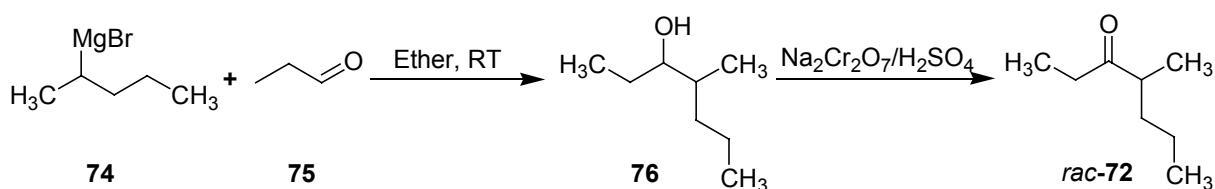


Abb. 15: Synthetisierte chirale Ketone.

Die Enantiomerenüberschüsse (*ee*-Werte) des (*R*)- bzw. (*S*)-4-Methylheptan-3-ons **72** und des (*R*)- bzw. (*S*)-2-Methylcyclohexanons **73** konnten mittels chiraler GC-Analytik an β -Cyclodextrin bestimmt werden. Alternativ bieten sich chirale NMR-Shift-

Reagenzien wie der Pirkle-Alkohol an. Zum Vergleich mussten jedoch zuerst die Racemate der jeweiligen Verbindungen zur Verfügung stehen.

Racemisches 2-Methylcyclohexanon ist kommerziell erhältlich. Das 4-Methylheptan-3-on *rac*-**72** war über eine zweistufige Syntheseroute gut zugänglich. Ausgehend von 2-Brompentan wurde die entsprechende Grignard-Verbindung **74** *in situ* synthetisiert. Anschließende nucleophile 1,2-Addition an die C-O-Doppelbindung von Propanal **75** mit anschließender saurer Aufarbeitung lieferte 4-Methyl-3-heptanol **76** in 36 % Ausbeute. Im nächsten Schritt wurde der sekundäre Alkohol mit einer schwefelsauren Dichromat-Lösung in 53 % Ausbeute zum 4-Methylheptan-3-on *rac*-**72** oxidiert.^[173]



Schema 22: Synthese des racemischen 4-Methylheptan-3-ons.

Enders et al. haben die verschiedenen Einflüsse von Seitenkette, Alkylierungsmittel, Lösemittel und Temperatur bei der Alkylierung des Cyclohexanon- als auch des Pentanonhydrazons untersucht. So konnte diese Arbeitsgruppe zeigen, dass bei der Methylierung des cyclischen Hydrazons der Wechsel von Dimethylsulfat zu Methyljodid eine Abnahme der optischen Aktivität von 99 % auf 67 % bewirkt. Des weiteren erhöhte der Einbau von zusätzlichen Ethergruppierungen in die Seitenkette des SAMP-Moleküls kaum die Enantiomerenreinheit. Der Einbau von sperrigen Substituenten führte in des zu einem drastischen Abfall der asymmetrischen Induktion. Sowohl bei der Methylierung als auch bei der Propylierung sorgten tiefe Temperaturen für hohe *ee*-Werte, wobei sich bei dem acyclischen Derivat Ether als Lösemittel besonders bewährte. Generell wurden für die Cyclohexanonderivate schlechtere chemische und optische Reinheit erzielt.^[15, 17]

Tab. 6: Ausbeute und Enantiomerenreinheit der chiralen Ketone.

Alkylierte Hydrazone	Keton	Ausbeute [%]	ee-Wert [%]
(<i>S,S</i>)- 66a	(<i>S</i>)- 72	83 (61) ^a	84 (94) ^a
(<i>S,S</i>)- 66b	(<i>S</i>)- 72	86	83
(<i>S,S</i>)- 66c	(<i>S</i>)- 72	84	85
(<i>S,R</i>)- 67a	(<i>R</i>)- 73	78 (70) ^a	67 (67) ^a
(<i>S,R</i>)- 67b	(<i>R</i>)- 73	79	68
(<i>S,R</i>)- 67c	(<i>R</i>)- 73	78	69
(<i>R,R,R,R</i>)- 68b	(<i>R</i>)- 72	64	82
(<i>R,R,R,R</i>)- 68c	(<i>R</i>)- 72	62	81
(<i>R,R,R,S</i>)- 69b	(<i>S</i>)- 73	56	67
(<i>R,R,R,S</i>)- 69c	(<i>S</i>)- 73	53	66

a: Literaturwerte^[15]

Diese Beobachtungen spiegeln sich auch in den eigenen Ergebnissen wider, die in Tabelle 6 zusammengefasst sind. So konnten die ee-Werte durch die zusätzliche Ethergruppe nicht signifikant gesteigert werden. Die chemischen als auch die optischen Ausbeuten des (*R*)-2-Methylcyclohexanons sind jedoch deutlich niedriger als die des (*S*)-4-Methylheptan-3-ons. Wie schon in der Literatur könnte durch den Einsatz von Diethylether anstelle von THF eventuell die Ausbeute noch gesteigert werden. Außerdem kann noch auf Dimethylsulfat als Alkylierungsmittel zurückgegriffen werden, da trotz des Verlustes an optischer Ausbeute in dieser Arbeit Methyljodid benutzt wurde. Eventuell ließen sich die ee-Werte durch die in der Literatur verwendete Kugelrohrdestillation erhöhen, die eine schonendere bzw. racemisierungsfreie Aufreinigungsmethode darstellt.

Auch die neuen bicyclischen Auxiliare **59** zeigen vergleichbar gute Induktionen.^[168, 169] Daher eignen sie sich auch für künftige asymmetrische Synthesen und bieten sich als Alternative für RAMP an.

Als weiteres Einsatzgebiet der synthetisierten Hydrazone sollte nun die 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung getestet werden.

3.11 Asymmetrische 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung

Die Aminogruppe ist eine der wesentlichen Funktionalitäten in der organischen Chemie. Vor allem Amine mit einem Stereozentrum und einer Verzweigung in α -Position spielen eine entscheidende Rolle als charakteristisches Strukturelement in bioaktiven Naturstoffen und pharmazeutisch wichtigen Mimetika.^[174]

Neben der Reduktion von Iminoderivaten, der elektrophilen und nucleophilen Aminierung durch C-N-Verknüpfung oder reduktiven Kupplung von Iminen ist die asymmetrische 1,2-Addition von Nucleophilen an die C-N-Doppelbindung von Iminen und deren Derivaten eine gute Methode zur Synthese primärer Amine. Der nucleophile Angriff von organometallischen Reagenzien an die C-N-Doppelbindung von Iminen ist die gängigste Methode der 1,2-Addition.

Oximether haben den Nachteil einer häufig geringeren Elektrophilie und im Vergleich zu den korrespondierenden Iminen meist schlechteren Aktivierungsmöglichkeiten. Daneben ist die N-O-Bindung des entstehenden Hydroxylamins relativ labil.

Bei der Verwendung von Hydrazonen entstehen Hydrazine als Zwischenprodukte, die wie die anderen Zwischenstufen auch reduktiv zu den substituierten Aminen gespalten werden.^[174, 175]

Die ersten Beispiele für die Addition von Organometallverbindungen an chirale Hydrazone (Abb. 16), welche aus chiralen Aminen auf der Basis von L-Valin (**77**) und L-Ephedrin (**78**) synthetisiert wurden, entwickelten *Takahashi et al.*. Die Hydrazone wurden hier in einer enantioselektiven Addition mit Grignard-Reagenzien zu den Hydrazinen umgesetzt.^[176-179]

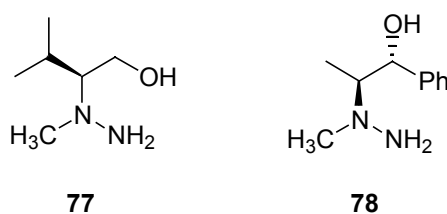
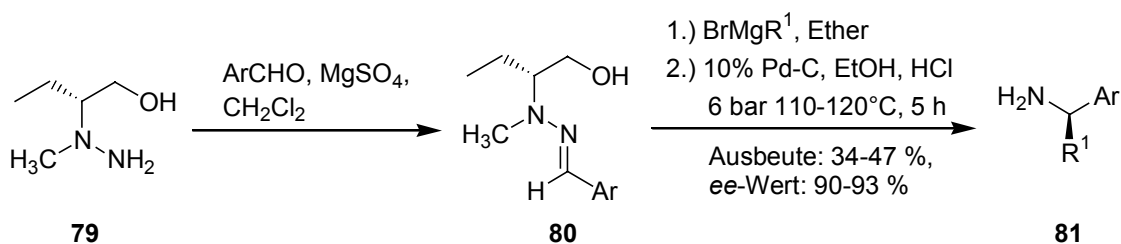


Abb. 16: Chirale Hydrazine nach *Takahashi*.

Brown et al. entwickelten ausgehend von (*R*)-2-Aminobutan-1-ol eine Synthese über die Hydrazone zu den chiralen primären Aminen.^[180] Beide Strategien verwenden

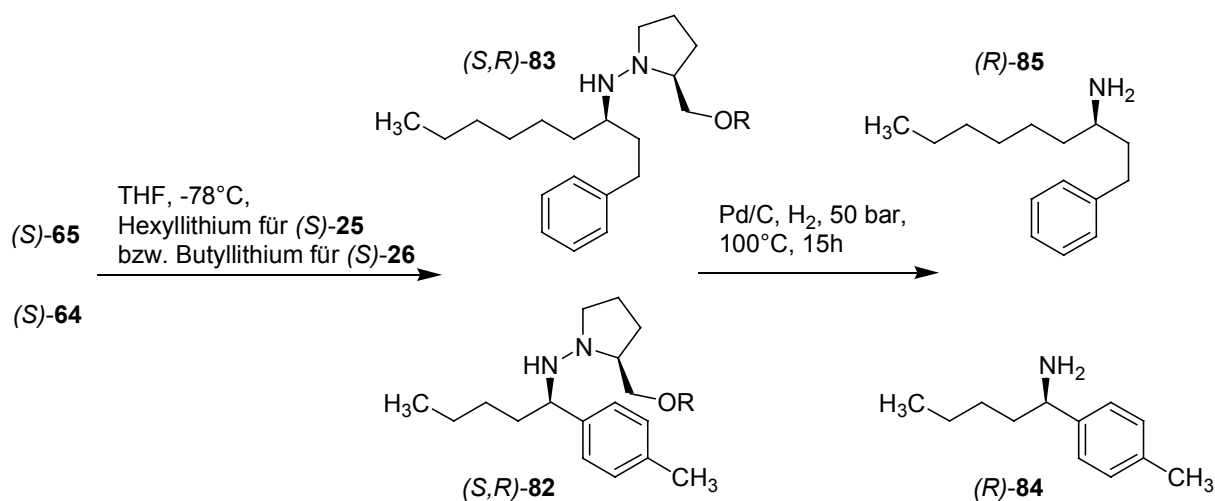
Grignard-Reagenzien und sind auf aromatische Aldehyde beschränkt, wobei nur mit Alkyl-Grignard-Reagenzien gute Selektivitäten erzielt werden konnten.



Schema 23: Asymmetrische 1,2-Addition an Hydrazonen nach Brown.

Eine allgemeinere und effiziente Route zu enantiomerenreinen Aminen bietet die nucleophile Addition von Organolithiumverbindungen oder Cerorganylen an SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone. So verwendeten *Denmark et al.* für die Synthese *in situ* hergestellte Cerverbindungen aus organischen Lithiumverbindungen und CeCl_3 , aber auch Grignard-Reagenzien fanden Verwendung.^[170, 181-183]

Wie schon die α -Alkylierung der Ketone wurde auch die asymmetrische 1,2-Addition an die Hydrazone zuerst modellhaft in Lösung durchgeführt. Hierfür wurden die entsprechenden Hydrazone von 4-Methylbenzaldehyd (*p*-Tolualdehyd) **64** und 3-Phenylpropionaldehyd (Hydrozimtaldehyd) **65** synthetisiert (siehe Abschnitt 3.4). Im Falle des Tolualdehyd wurden nur Ausbeuten zwischen 50-60 % erzielt, während die Umsetzungen mit Hydrozimtaldehyd nahezu quantitativ erfolgten.



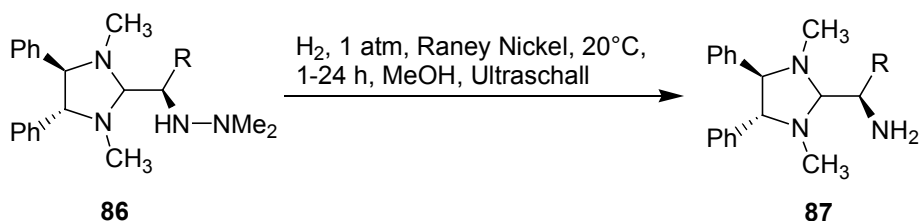
Schema 24: 1,2-Addition an die Hydrazone und Abspaltung zu den chiralen Aminen.

Anschließende 1,2-Addition mittels *n*-Butyllithium und *n*-Hexyllithium bei -78°C ergab die Hydrazine **82** und **83** in befriedigenden Ausbeuten, die auch durch die Erhöhung der Reagenzmenge an Lithiumverbindung auf 2 Äquivalente nicht verbessert werden konnte. Ein möglicher Grund für dieses Ergebnis könnte in Verlusten bei der säulenchromatografischen Reinigung der sehr luftempfindlichen Produkte liegen.

Tab. 7: Durch 1,2-Addition hergestellte Hydrazine.

Hydrazin	Rest R	Ausbeute (%)
(<i>S,R</i>)- 82a	Me	69
(<i>S,R</i>)- 82b	Bn	44
(<i>S,R</i>)- 82c	CH ₂ CH ₂ OMe	96
(<i>S,R</i>)- 83a	Me	42
(<i>S,R</i>)- 83b	Bn	39
(<i>S,R</i>)- 83c	CH ₂ CH ₂ OMe	39

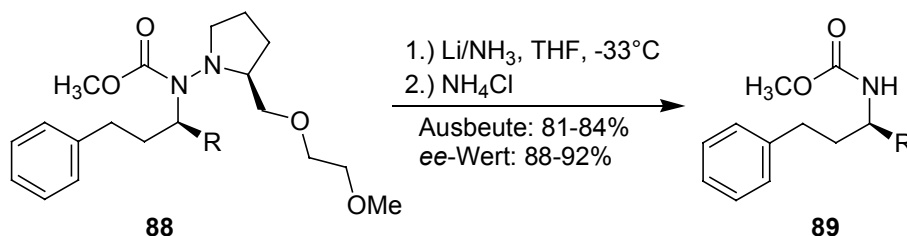
Für die reduktive Spaltung der N-N-Bindung der Hydrazine stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Eine gängige Technik ist die von *Takahashi* und auch von *Brown* verwendete saure Hydrogenolyse an 10% Pd-C. Im Vergleich dazu verwendeten *Enders et al.* Raney-Nickel/H₂ (3-9 bar, 60-80°C, 15-130 h) zur Spaltung.^[184] Dies führte jedoch zu teilweiser Epimerisierung am neu aufgebauten Stereozentrum, was bei der Verwendung von Pd-C nicht beobachtet wurde. Mildere Versuchsbedingungen konnte *Alexakis* durch die Verwendung von Raney-Nickel/H₂ und Ultraschall erreichen.^[185] Dabei konnten in guten Ausbeuten aus *N*-substituierten *N',N'*-Dimethylhydrazinen **86** geschützte α -Aminoaldehyde **87** synthetisiert werden.



Schema 25: Spaltung der Hydrazine mit Ultraschall nach *Alexakis*.

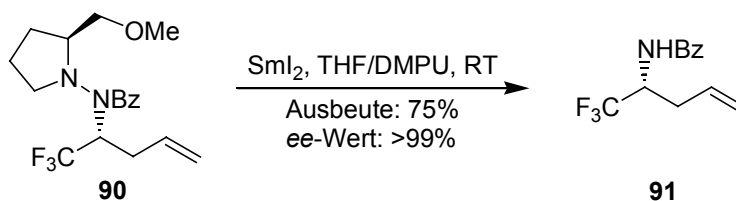
Denmark et al. entwickelten speziell für die Spaltung der N-N-Bindung in *N*-(Methoxycarbonyl)- und *N*-Acetylhydrazinen ein Verfahren auf der Basis von Li/NH₃

als Reduktionsmittel.^[181] Im ersten Schritt alkylierte er dabei das Hydrazon **65c** und schützte daraufhin das Hydrazin mit Acetylchlorid. Die Spaltung lieferte die gewünschten acetylgeschützten Amine **89** in guten Ausbeuten mit guten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen. Diese Methode ist jedoch nicht kompatibel zu benzyllischen oder allyllischen Funktionalitäten.



Schema 26: Spaltung der Hydrazine mit Li/NH₃ nach *Denmark*.

Dem gegenüber eignet sich das von *Funabiki* entwickelte Spaltungsverfahren unter Verwendung von Sml₂ in THF/DMPU auch für Amine mit Allylfunktionalität. So konnte ein α -trifluormethylsubstituiertes Homoallylamin **91** mittels dieser Abspaltungsbedingungen in sehr guten Enantiomerenüberschüssen synthetisiert werden.^[186]



Schema 27: Synthese eines Homoallylalkohol nach *Funabiki*.

Die Hydrogenolyse der eigenen Hydrazine wurde mit 10% Pd-C bei 100°C und 50 bar H₂ in Ethanol durchgeführt. Nach dem Abfiltrieren über Kieselgur und Chromatografie an Flashkieselgel konnten die freien Amine in mit der Literatur vergleichbaren Ausbeuten erhalten werden. Die Bedingungen zur reduktiven Spaltung entsprachen im Wesentlichen denen von *Takahashi und Brown*, wobei auf den Einsatz von HCl verzichtet wurde. *Brown et al.* stellten fest, dass die hohe Temperatur zur Spaltung von substituierten Arylhydrazinen essenziell ist.^[180]

Die chiralen Amine wurden zwar nur in zufrieden stellenden chemischen Ausbeuten erhalten, diese sind jedoch vergleichbar mit Literaturberichten. Wie schon von *Enders et al.* beobachtet, konnten die Amine nur schlecht säulenchromatografisch aufgereinigt werden, was mit ein Grund für die Ausbeuteverluste ist.

Die ee-Werte wurden durch die Überführung der freien Amine in die entsprechenden Camphansäureamide und anschließende integrale Auswertung des ^1H -Spektrums bestimmt.^[187, 188] Der aromatische Ring des Amins beeinflusst mit seinem Ringstromeffekt die Signallage der drei Methylgruppen des Camphansäuregerüsts. Anhand dieser Verschiebungen konnten die Enantiomerenüberschüsse ermittelt werden, wobei der Effekt bei Benzylamiden wie **93** besonders ausgeprägt ist.^[187, 188] Demgegenüber nimmt dieser Effekt bei dem Derivat **93** sichtbar ab.

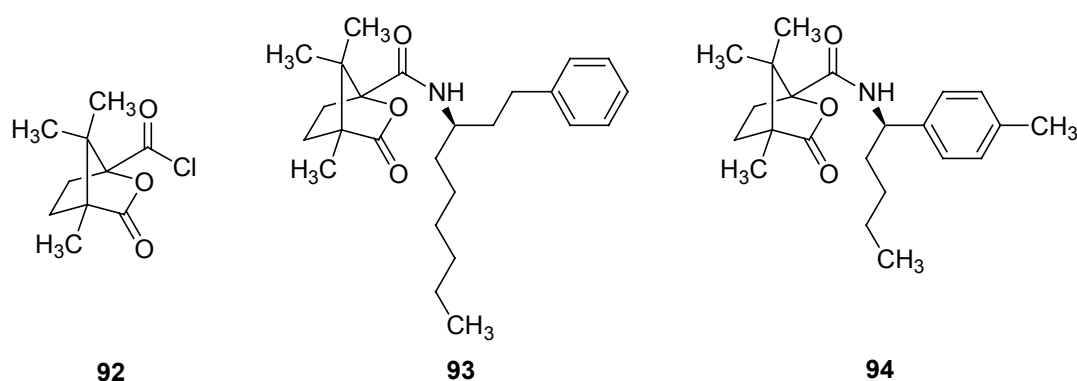


Abb. 17: Camphansäurederivate zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.

Zur Derivatisierung wurden die entsprechenden Amine mit Triethylamin in Methylenchlorid auf 0°C gekühlt und mit (-)-Camphansäurechlorid **92** versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei 0°C wurde basisch aufgearbeitet, was die Camphansäureamide **93** und **94** direkt in reiner Form lieferte.^[187]

Tab. 8: Ausbeute und Enantiomerenreinheit der hergestellten chiralen Amine.

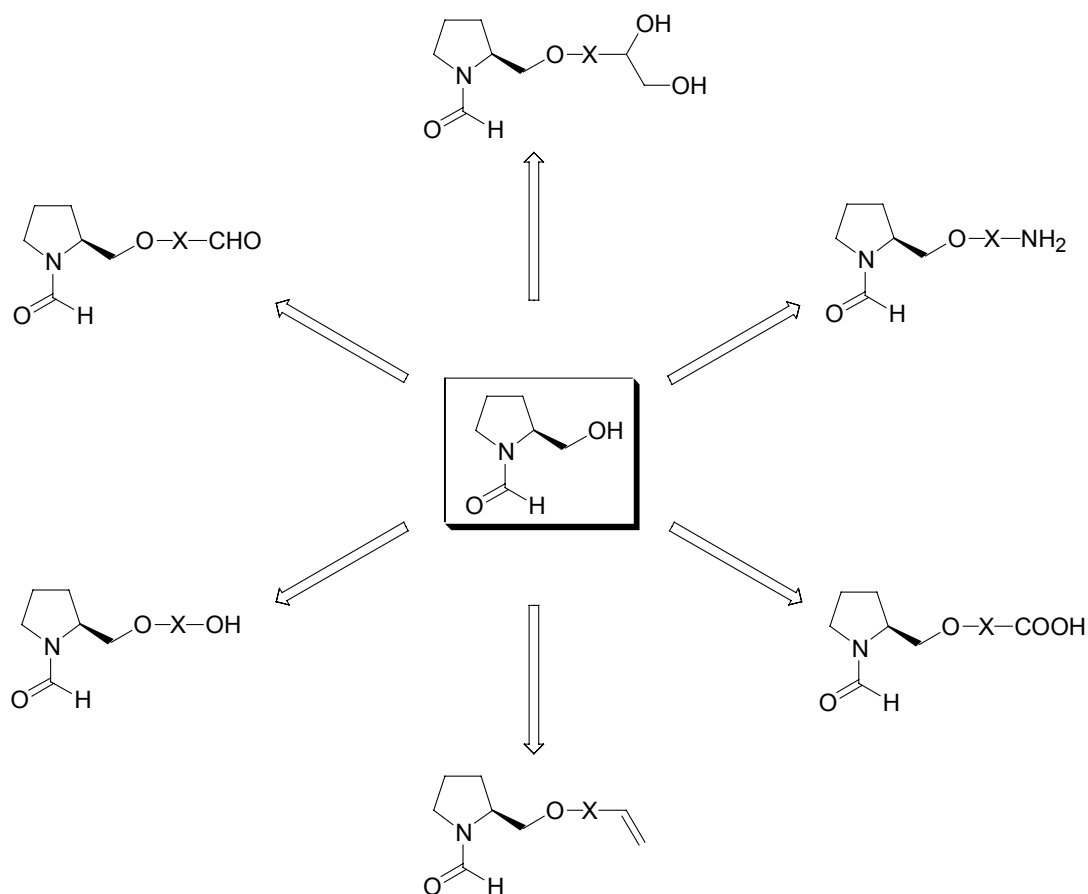
Amin	Ausbeute [%]	ee-Wert [%]
(<i>R</i>)- 84	63	91
(<i>R</i>)- 84	53	88
(<i>R</i>)- 84	47	92
(<i>R</i>)- 85	45	93
(<i>R</i>)- 85	48	91
(<i>R</i>)- 85	43	91

Mittels der ee-Werte konnte eine gute bis sehr gute chirale Induktion bestimmt werden. Diese waren durchaus vergleichbar mit den optischen Ausbeuten, die bei der 1,2-Addition mit anderen chiralen Auxiliaren gefunden wurden.^[180]

3.12 Einführung von alternativen Ankergruppen in die Seitenkette

Primär sollte das formylgeschützte Prolinol über die im Molekül vorhandene OH-Gruppe direkt angebunden werden. Um jedoch bei späteren Kupplungs- und Spaltungsmethoden flexibler zu sein, sollten auch noch alternative Anker-Einheiten aufgebaut werden. Als gängige funktionelle Gruppen wurden hierbei eine Amino-, Carbonsäure- oder Alkoholfunktion, aber auch die Aldehyd- oder Allylgruppe in Betracht gezogen (Schema 28).

Da die Etherfunktion essenziell für eine spätere Chelatisierung von Metallzentren wie z.B. bei der asymmetrischen Alkylierung ist, mussten diese Gruppen über eine Spacer-Einheit als Ether gebunden werden. Der Spacer sollte in diesem Fall speziell als flexibler Abstandshalter zum Harz nützlich sein.



Schema 28: Mögliche funktionale Linker zur Anbindung an das Harz.

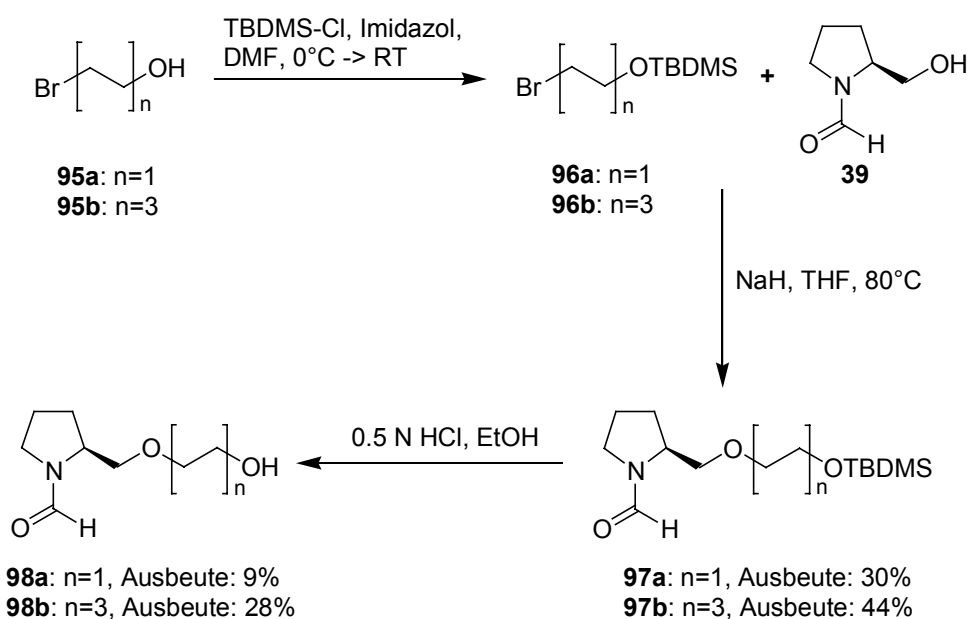
Eine wichtige Anforderung an mögliche Synthesestrategien bestand in einer standardisierten Reaktionsführung, sodass alle Ankergruppen unter einheitlichen Reaktionsbedingungen eingeführt werden können. In Anbetracht eines späteren parallelen Reaktionsverlaufes war dies ein wichtiges Kriterium.

3.12.1 Einführung des Alkohol-Linkers

Die Alkoholfunktion ist ein häufig verwendeter Linker in der Festphasenchemie und wird meist in Form eines Ethers oder Esters an das Harz gekuppelt.

Ausgehend von 2-Bromethanol **95a** und 6-Brom-1-hexanol **95b** wurde die neue OH-Funktion mit der zusätzlichen Ethylen- bzw. Hexyleneinheit eingeführt. Im ersten Schritt musste eine Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion ausgewählt werden, die zu den gewählten Reaktionsbedingungen orthogonal ist. Als compatible Schutzgruppen

eignen sich vor allem Silylether, wobei der Trimethylsilylether (TMS-Ether) aufgrund seiner Labilität nicht geeignet ist. So ist die *tert.*-Butyldimethylsilylgruppe (TBDMS-Gruppe) gegen saure und basische Solvolyse um den Faktor 2×10^4 stabiler.^[189, 190] Daher wurde auf *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMS-Cl) zur Einführung zurückgegriffen. Die TBDMS-Schutzgruppe lässt sich fluoridinduziert oder durch saure Hydrolyse abspalten und ist unter den Reaktionsbedingungen der Ethersynthese inert.

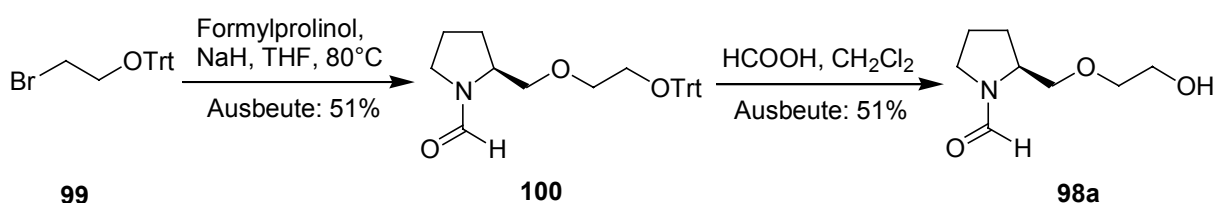


Schema 29: Synthese der Alkohol-Anker über die Silylether.

Die Umsetzungen zu den TBDMS-geschützten Alkoholen **96** erfolgte nahezu quantitativ (99 % für $n = 1$, 97 % für $n = 3$) durch einfaches Zutropfen der Silylverbindung zu den Alkoholen bei 0°C in DMF.^[191, 192] Als Alternative zu dem üblichen Triethylamin/DMAP wurde Imidazol als Base verwendet. Die anschließende basische Ethersynthese mit NaH und chromatografische Reinigung ergaben die erwünschten Produkte **97** nur in 30 bzw. 44 % Ausbeute. Neben dem Produkt und Eduktresten konnte bei der Chromatografie auch das TBDMS-geschützte Formylprolinol in 15-20 % isoliert werden, was auf eine teilweise Umsilylierung hinweist. Somit war der Silylether unter diesen Reaktionsbedingungen doch nicht vollständig inert.

Die Abspaltung der Schutzgruppe wurde standardmäßig mit 0.5 N HCl in Ethanol durchgeführt. Die Ausbeuten an **98** entsprachen mit 9 bzw. 28 % nicht den

Erwartungen.^[190] Ein nicht unerheblicher Teil des Produktes lag laut DC-Kontrolle nach der extraktiven Trennung noch in der wässrigen Phase vor und konnte trotz etlicher Versuche, nicht isoliert werden. Daher wurde als Alternative zu dem relativ teuren TBDMS-Cl die Triphenylmethylgruppe (Tritylgruppe) in Betracht gezogen.^[190] Hierzu wurden der Alkohol und Triethylamin in Methylenchlorid auf 0°C gekühlt und mit Tritylchlorid versetzt.^[193] Die Ausbeute des geschützten Alkohols **99** war mit 98 % vergleichbar mit der Ausbeute des TBDMS-Derivates. Das alkylierte Produkt **100** konnte in 51 % Ausbeute nach O-Alkylierung erhalten werden. Die im Vergleich zu der TBDMS-Variante gute, aber für eine Ethersynthese doch relativ geringe Ausbeute ist vermutlich auf die chromatografische Reinigung zurückzuführen.



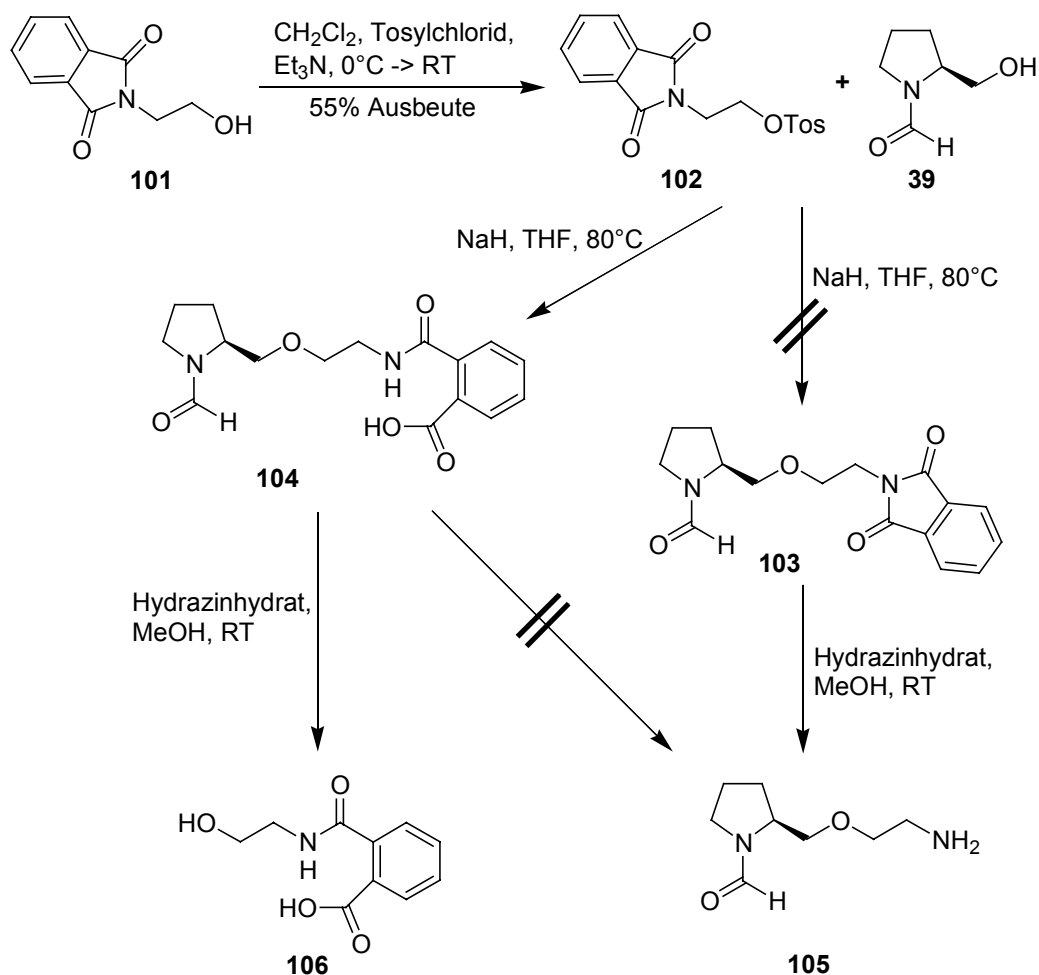
Schema 30: Alternativmethode über die Tritylschutzgruppe.

Zur Abspaltung der Tritylgruppe wurde ein Gemisch aus Ameisensäure/Diethylether (1:1) verwendet.^[194] Der Alkohol **98a** lag zwar mit 51 % nur in zufrieden stellender Ausbeute vor, doch gegenüber der vorherigen Synthese war dies eine deutliche Verbesserung. Obwohl bei der extraktiven Aufarbeitung nur geringe Mengen an Wasser verwendet wurden, konnte das Produkt wiederum in der wässrigen Phase nachgewiesen werden. Auf eine Optimierung der einzelnen Synthesestufen wurde jedoch verzichtet.

3.12.2 Einführung eines Amino-Linkers

Neben der Alkoholfunktion sollte nun eine Aminogruppe in die Seitenkette eingebaut werden. Die Anbindung an den polymeren Träger erfolgt meist über säurelabile Linker oder solche, die durch Nucleophile spaltbar sind. Hierzu zählen Carbamate, Benzylamine oder auch Triazene.

Die Wahl fiel zunächst auf Aminoethanol als C₂-Baustein, um auch hier wieder eine Ethylen-Einheit als Spacer zu erhalten. Im ersten Schritt wurde die Aminofunktion als Phthalimid **101** geschützt, damit als nächstes ein Tosylat als Abgangsgruppe eingeführt werden konnte.^[195]



Schema 31: Versuchter Aufbau des Aminoankers über ein Phthalimid-Derivat.

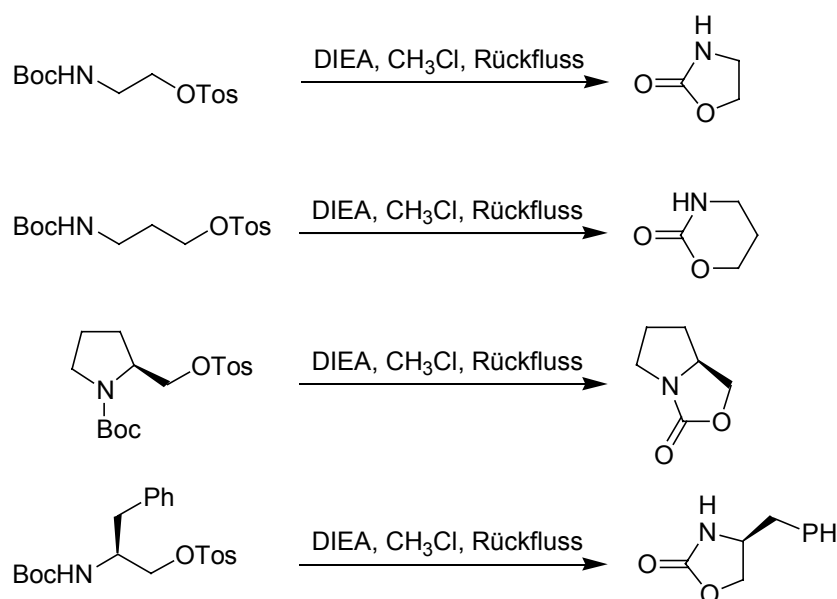
Die Substitution des Tosylats **102** mit Formylprolinol **39** führte jedoch nicht zu dem erwünschten geschützten Produkt **103**. Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen wurde das Phthalimid einseitig zum das Phthalamid-Derivat **104** geöffnet.

Vermutlich wurde Letzteres über das gewünschte **103** als Zwischenstufe erhalten, das durch überschüssiges NaH bzw. durch das gebildete Alkoholat und die anschließende wässrige Aufarbeitung teilweise gespalten wurde. Üblicherweise werden die Phthalimide durch Hydrazinhydrat in Methanol bei RT zu den Aminen

gespalten. Der Versuch, das halb geöffnete Imid **104** zum Amin **105** zu spalten, führte jedoch erklärlicherweise zum Bruch der Etherbindung und zum substituierten Phthalamid **106**. Daher musste eine Alternative gesucht werden.

Die *tert.*-Butyloxycarbonylgruppe (Boc) zählt zu einer der meist verwendeten Schutzgruppen für primäre und sekundäre Amine in der organischen Synthese.^[196] Dies ist auf die einfache Einführung und Abspaltung der Boc-Gruppe sowie auf die meist perfekte Orthogonalität zu anderen Schutzgruppen zurückzuführen.

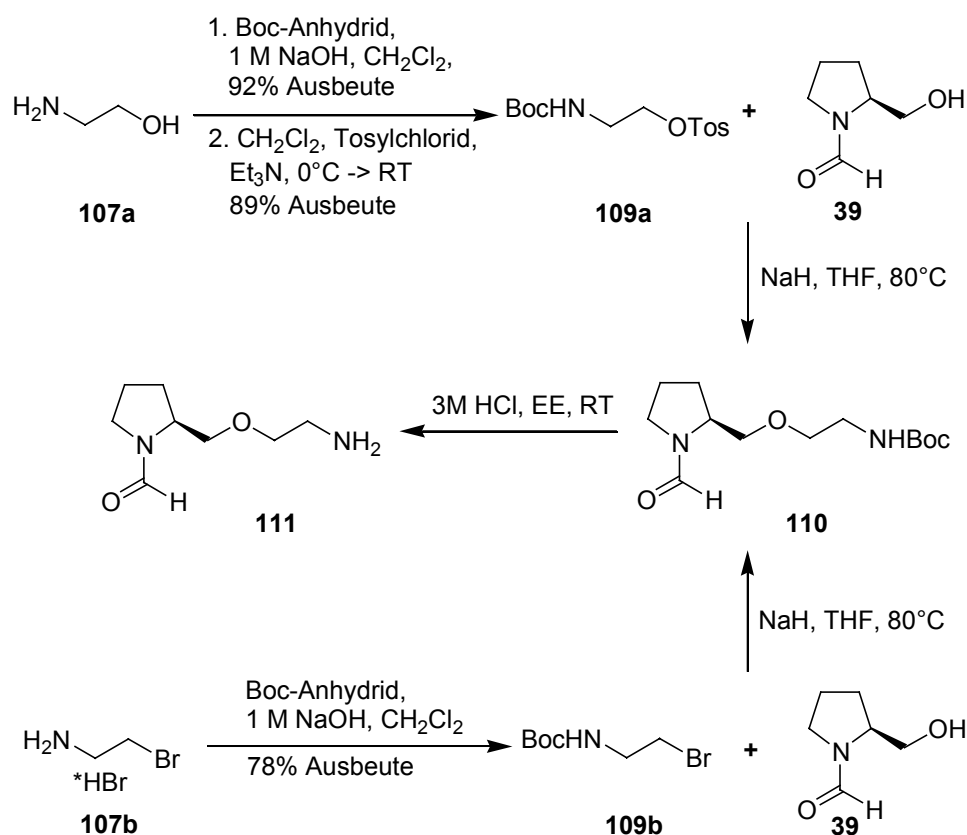
Die Boc-Schutzgruppe ist generell stabil unter neutralen oder basischen Bedingungen. Die Arbeitsgruppe um *Curran* konnte jedoch zeigen, dass diese Schutzgruppe auch unter basischen Reaktionsbedingungen abgespaltet werden kann. So beobachteten die Autoren die Bildung eines Oxazolidon durch intramolekulare Umlagerung des Boc-geschützten Tosylats.^[197] Als Base dienten dabei DIEA/CH₃Cl sowohl bei Raumtemperatur als auch unter Rückfluss, sowie LDA bei –78°C.



Schema 32: Intramolekulare Umlagerung von Boc-geschützten Tosylaten.

Die Umsetzung von 2-Aminoethanol **107a** unter basischen Bedingungen mit Boc-Anhydrid führte zum geschützten Amin **108**. Durch die sukzessive Umsetzung mit Tosylchlorid zum Tosylat **109a**, wurde der Alkohol in eine gute Abgangsgruppe überführt.^[198, 199] Die oben beschriebene Oxazolidonbildung konnte unter den gewählten Bedingungen nicht beobachtet werden. Ausgehend von 2-Bromethylamin

107b wurde auch das entsprechende Boc-geschützte Bromid **109b** synthetisiert.^[200, 201]



Schema 33: Zugang zum Amin **111** über Boc-geschützte Zwischenstufen.

Somit standen zwei Synthesebausteine für die O-Alkylierung zum gewünschten Boc-geschützten Amin **110** zur Verfügung. Die Umsetzung mit dem Formylprolinol **39** ergab in beiden Fällen **110** in guten Ausbeuten. Die Boc-Abspaltung zum freien Amin **111** erfolgte im Säuren mit 3 M HCl in Essigester.

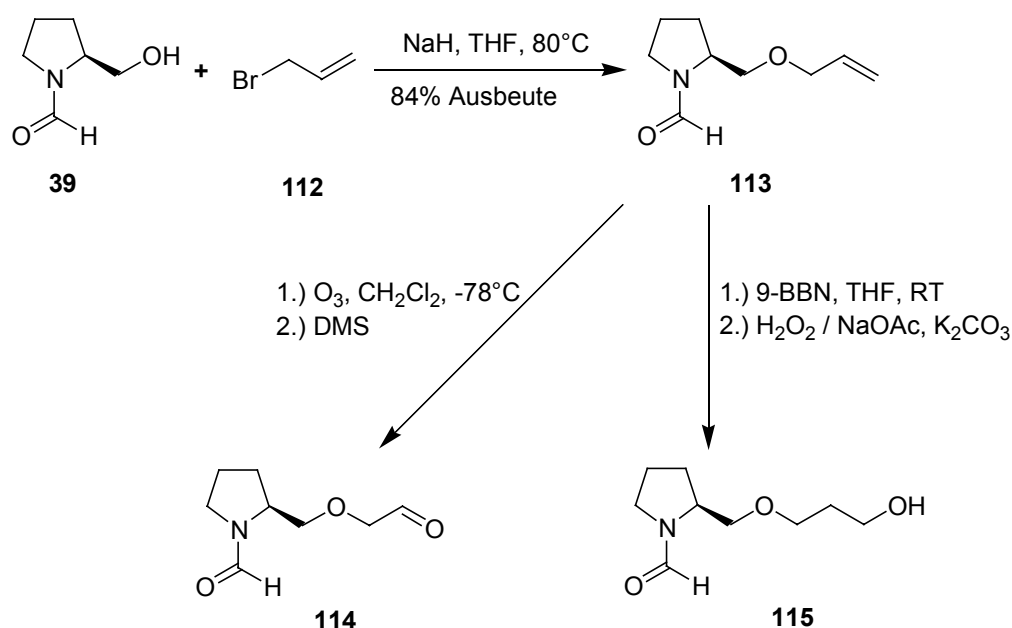
3.12.3 Weitere Modifizierungen der Seitenkette

Als Ausgangsmolekül für weitere funktionelle Transformationen wurde zuerst der entsprechende Allylether **113** durch die Umsetzung von Formylprolinol **39** mit Allylbromid **112** synthetisiert. Ausgehend von **113** sind beispielsweise als Folgesynthesen Ozonolyse, Hydroborierung oder Epoxidierung denkbar.

Der Versuch mit 5-Brompent-1-en, eine um ein C-Atom längere Kette aufzubauen, scheiterte vermutlich an dessen signifikant geringeren Reaktivität.

Die Ozonolyse einer C-C-Doppelbindung ist eine bequeme und einfach durchführbare Reaktion, die glatt zu einer Aldehydfunktion in einem Molekül führt.^[202]

Die Ausgangsverbindung **113** wurde in Methylenchlorid auf -78°C abgekühlt und nach einer Sauerstoffsättigungsphase mit Ozon durchspült. Die anschließende reduktive Aufarbeitung mit Dimethylsulfid führte zum *N*-geschützten Aminoaldehyd **114** in 89 % Ausbeute.



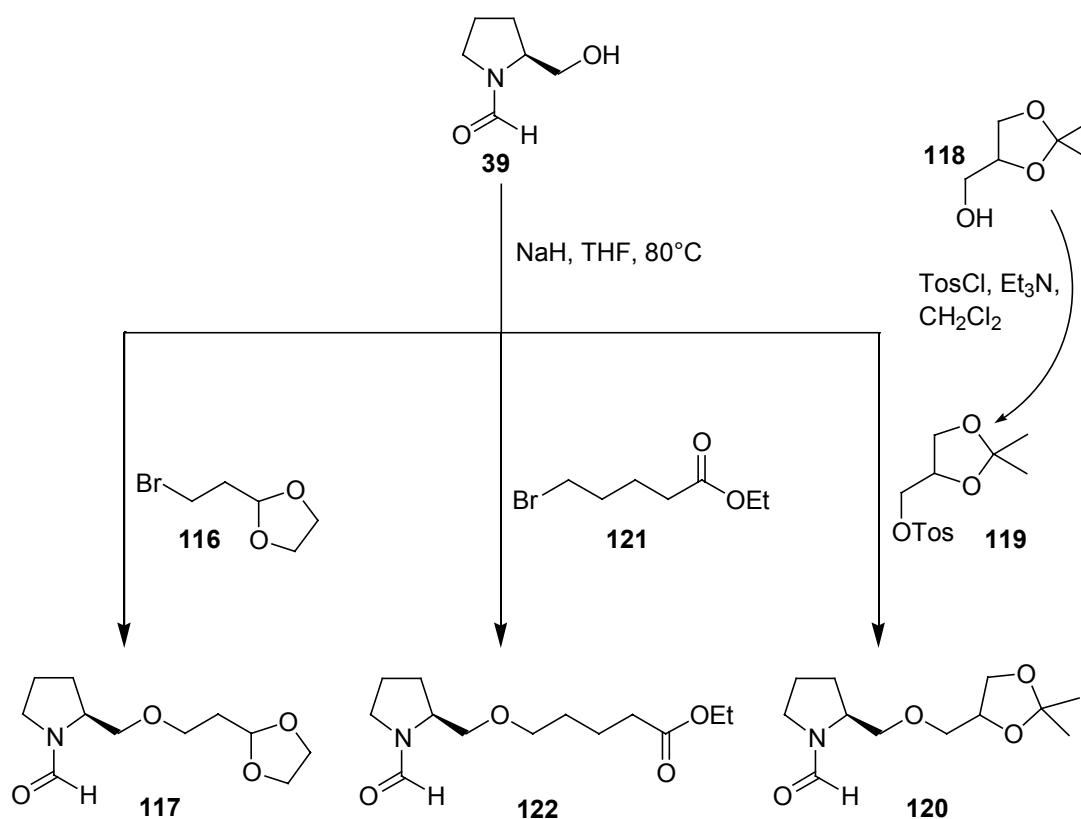
Schema 34: Ozonolyse und Hydroborierung des Allylethers **113**.

Zur Einführung einer endständigen Hydroxylgruppe ist die Hydroborierung einer Doppelbindung geeignet. Gewöhnlich wird entweder 9-BBN oder ein Boran-Dimethylsulfid-Komplex verwendet mit nachfolgender oxidativer Aufarbeitung.^[203] In dieser Arbeit wurde die Hydroborierung sowohl mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex, als auch mit 9-BBN getestet. Bei der Verwendung des Ersteren konnte nur die Ausgangsverbindung zurückgewonnen werden. Die Doppelbindung war laut DC-Kontrolle und NMR-Analyse noch praktisch komplett erhalten. So wurde alternativ 9-BBN eingesetzt.

Die Allylverbindung wurde 1.5 h mit einem Überschuss an Hydroborierungsmittel gerührt.^[204] Überschüssige Borverbindung wurde durch Zugabe von Wasser zerstört.

Das gleichzeitige Zutropfen von Natriumacetat und Wasserstoffperoxid führte zur Oxidation der entstandenen Boranspezies und zum gewünschten Alkohol **115** in 71 % Ausbeute.

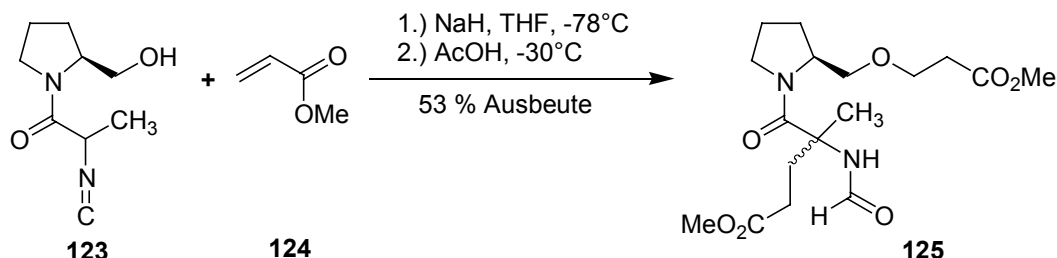
Neben der Synthese einer Aldehydfunktion über die Ozonolyse stand auch durch die O-Alkylierung des Formylalkohols **39** mit 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan **116** der geschützte Aldehyd **117** zur Verfügung. Das Dioxolan kann im Säuren gespalten werden, aber zur Lagerung wurde die Schutzgruppe belassen. Daneben konnte ausgehend von Solketal **118** über das Tosylat **119** der Ether **120** synthetisiert werden.



Schema 35: Synthese weiterer Ankergruppen.

Eine über eine Etherbrücke verbundene Aminosäure **122** konnte durch die Umsetzung von 5-Bromvaleriansäureethylester **121** mit der Ausgangsverbindung **39** bereitgestellt werden. Unter den basischen Versuchsbedingungen konnten jedoch konkurrierende Eliminierungsreaktionen und Umesterungen beobachtet werden, was die schlechte Ausbeute von nur 19 % erklärt. Auch die Versuche mit Bromessigsäureethylester und 3-Brompropionsäureethylester führten zu

uneinheitlichen Produktgemischen, die dann allerdings nicht mehr näher untersucht wurden. Konsequenterweise wurde eine geeignetere Methode zur Einführung der Carbonsäure- bzw. Esterfunktion gesucht.



Schema 36: O-Alkylierung mit Methacrylsäuremethylester.

Eine Alternative schien die Oxa-Michael-Addition an ein Acrylat unter Bildung des gesuchten Derivats zu sein. So entwickelten *Yamamoto et al.* eine asymmetrische Synthese von α -Methylglutaminsäure und α -Methylornithin über chirale Isocyanamide.^[205] Dabei wurde das Zwischenprodukt (2'S)-N-2'-Hydroxymethylpyrrolidin)-2-isocyanpropionamid **123** mit Methylacrylat **124** und NaH zu dem Ether **125** umgesetzt. Primär war für die Arbeitsgruppe dabei die Alkylierung in α -Position zum Amid mit anschließender saurer Hydrolyse des Amids von Interesse.

Zwar entsprechen wesentliche Strukturelemente des Formylprolinols **39** wie die Amidbindung und die Hydroxyfunktion dem verwendeten Isocyanamid, aber es gelang trotzdem nicht, die Reaktion an der Ausgangsverbindung zu etablieren. Im NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte die gewünschte Verbindung ausgemacht werden, doch die Isolierung eines sauberen Produktes über säulenchromatografische Aufreinigung gelang nicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Einführung von Seitenketten mit verschiedensten Funktionalitäten unter standardisierten Reaktionsbedingungen gelungen ist. Hierbei konnten nicht alle Verbindungen in zufriedenstellenden Ausbeuten isoliert werden, jedoch wurde auf eine zeitaufwendige Optimierung verzichtet. Damit sind neue Anker-Spacer-Einheiten verfügbar, die nun optional an die Festphase gebunden werden können.

3.13 Synthese des chiralen Hilfsreagenzes am polymeren Träger

Im Hinblick auf die sehr gut ausgearbeitete Syntheseroute in Lösung sollte diese Strategie zur Herstellung des Auxiliars an der Festphase weitestgehend übernommen werden. Problematisch ist bei der Festphasensynthese generell die eingeschränkte Diffusion der Reagenzien zu den reaktiven Gruppen in der Polymermatrix. Dies kann eventuell eine Abänderung der Reaktionsbedingungen oder gar ganzer Synthesesequenzen erfordern.

3.13.1 Anbindung an das Merrifield-Harz und Abspaltung der Schutzgruppe

Die Anbindung eines Alkohols als Ether an das Polymer ist eine der gängigsten Methoden in der Festphasensynthese. Daneben findet die Anknüpfung als Silylether, Acetal oder als Ester eine weite Verbreitung. Die Esterbindung ist vor allem bei der Verwendung saurer Versuchsbedingungen in den Reaktionssequenzen von Bedeutung.^[99] Die stark basischen Bedingungen, die später zur Abspaltung der Formylschutzgruppe verwendet werden sollten, würden jedoch auch die Esterbindung spalten. Daher ist eine solche Art der Anbindung für die geplante Synthese wenig sinnvoll.

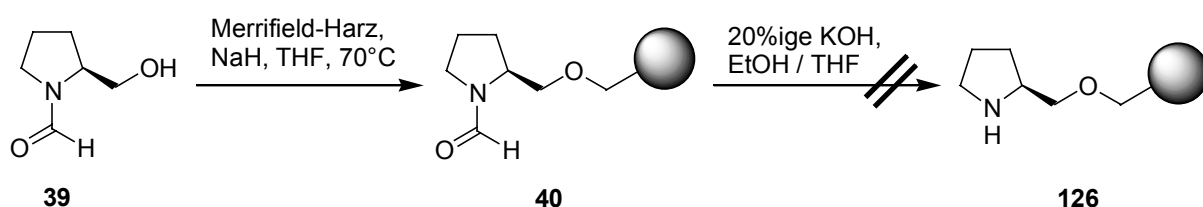
Im ersten Schritt wurde das Formylprolinol **39** über eine Ethersynthese unter Verwendung von NaH in THF an das Merrifield-Harz gekuppelt. Die Anbindung des Ausgangsmoleküls an den polymeren Träger ist der wichtigste Schritt bei einer Festphasensynthese, weil dieser Kupplungsschritt letztendlich die Ausgangsbeladung des Harz bestimmt. Nach intensivem Quellen des Harzes in absolutem THF wurde mit NaH versetzt und anschließend der Alkohol langsam zugetropft. Um eine möglichst hohe Beladung zu garantieren, wurde der Ansatz dann drei Tage bei 70°C gerührt. Das nicht umgesetzte NaH wurde durch Zugabe von Methanol zerstört.

Zur Deprotonierung aliphatischer Alkohole werden starke Basen wie z.B. Alkalihydride benötigt. Des weiteren eignen sich auch Alkalimetalle zur Synthese von Ethern. So verwendeten *Kurth et al.* zur Anbindung seines Prolinolderivates an Merrifield-Harz elementares Kalium in Verbindung mit Kronenether.^[92, 93] Neben THF

sind noch DMF und Diglyme geeignete Lösemittel bei der Umsetzung von Merrifield- oder ähnlichen Harzen in die entsprechenden Alkylbenzylether. Auf die Verwendung von DMF wurde hier jedoch verzichtet, da es schlechter aus der Polystyrolmatrix zu entfernen ist.

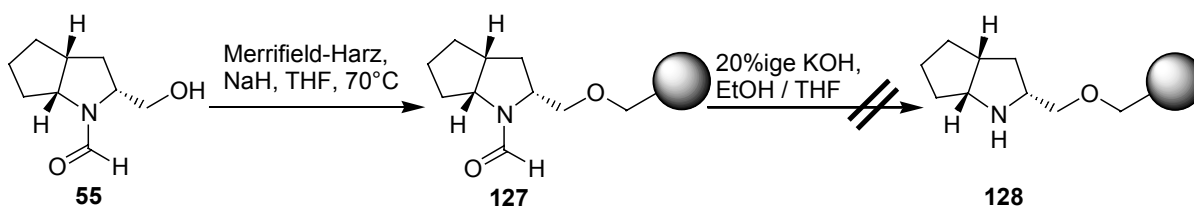
Nach sorgfältigem Waschen und Trocknen wurde (S)-2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-carbaldehyd **40** als orangefarbiges Harz erhalten. Das FT-IR-Spektrum wies eine intensive Bande bei 1660 cm^{-1} auf, die im Edukt noch nicht zu erkennen war. Diese Bande ist charakteristisch für eine C=O-Schwingung, was der Vergleiche mit der ungebundenen Verbindung auch bestätigte.

Für die Schutzgruppenabspaltung wurde wie bereits bei den Versuchen in Lösung auf eine wässrige 20%ige KOH-Lösung als Reagenz der Wahl zurückgegriffen. Da das quervernetzte Polystyrol nicht mit Wasser benetzbar ist bzw. nicht in Wasser quillt, wurde zuerst THF als Phasenvermittler eingesetzt. Das IR-Spektrum wies jedoch immer noch die C=O-Bande auf, was auf unvollständige oder ausgebliebene Spaltung des Carbaldehyds hindeutete. Die bei der Amidspaltung des Benzylderivates gemachten Beobachtungen schienen sich hier zu wiederholen. Auch Variationen der Reaktionsbedingungen wie das Erhitzen auf 100°C , Zugabe von Ethanol oder Benzyltriethylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator führten nicht zum gewünschten freien (S)-2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin **126**.



Schema 37: Kupplung mit Merrifield-Harz und versuchte Amidspaltung.

Wie auch in Lösung wurde neben dem Prolinol-Derivat die entsprechende bicyclische Verbindung **55** an das Polymer geknüpft. Im FT-IR-Spektrum war ebenso wie bei **40** eine charakteristische Bande bei 1660 cm^{-1} zu erkennen. Die versuchte Amidspaltung zeigte dieselben Schwierigkeiten, so dass die Synthese ebenfalls zunächst auf dieser Stufe abgebrochen werden musste.



Schema 38: Kupplung des Bicyclus an Merrifield-Harz und versuchte Amidspaltung.

Es zeigte sich somit, dass die Reaktionsprotokolle aus der Chemie in Lösung schon zu Beginn der Syntheseroute nicht ohne weiteres auf die Festphase adaptiert werden konnten. Neben den erheblich verlängerten Reaktionszeiten konnte auch die Formyl-Schutzgruppe nicht effizient entfernt werden. Um bei der Umsetzung mit dem Polymeren keine *N*-Alkylierung des Prolinol zu erhalten, war eine Schutzgruppe für die Aminfunktion unumgänglich. Da sich die üblicherweise verwendete Formylgruppe als nicht kompatibel zu der Festphasensynthese erwies, galt es, eine alternative Schutzgruppe zu finden.

3.13.2 Synthese der Ausgangsverbindung mit alternativen Schutzgruppen

Amine sind eine der verbreitetsten funktionellen Gruppen in der organischen Festphasensynthese. Dies liegt vor allem darin begründet, dass *N*-geschützte Aminosäuren effektive und leicht zugängliche Bausteine sind.

Es werden hauptsächlich drei Typen von Schutzgruppen für die Aminfunktion verwendet: Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc) und Allyloxycarbonyl (Aloc).^[206] Sie unterscheiden sich von einander in den Abspaltungsbedingungen. So wird die Fmoc-Gruppe basisch, die Boc-Gruppe sauer und die Aloc-Gruppe mittels Pd(0)-Katalyse entfernt.^[207, 208]

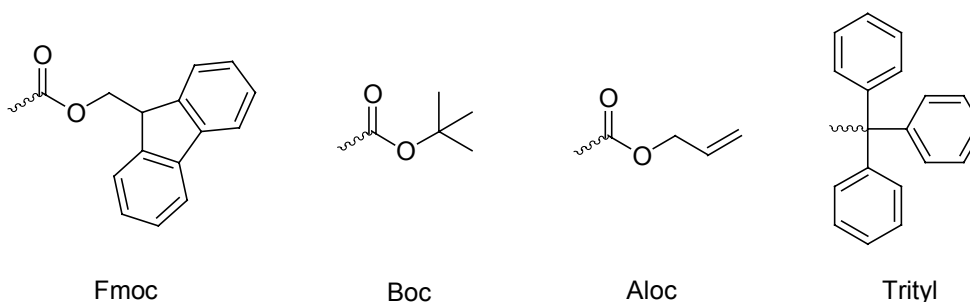
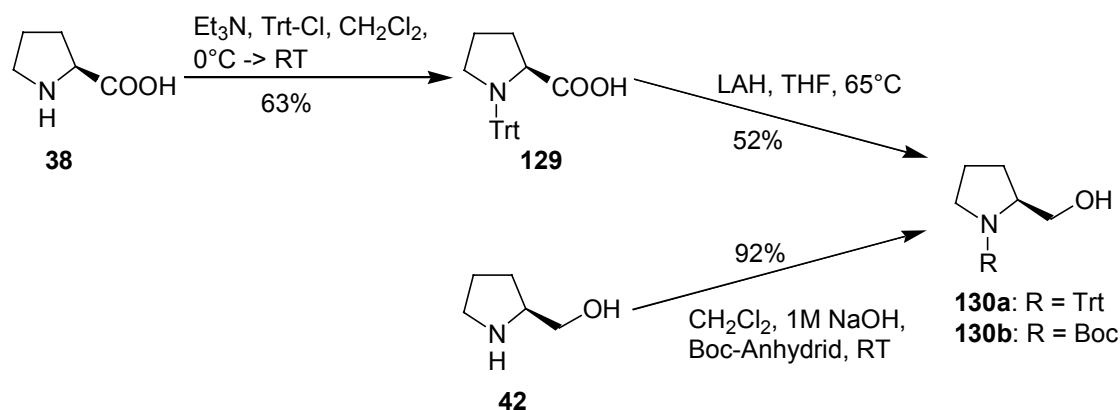


Abb. 17: Die häufigsten Schutzgruppen für Amine in der Festphasensynthese.

Bei der Fmoc-Gruppe bestand bei den stark basischen Kupplungsbedingungen die Gefahr der Abspaltung und damit das Risiko einer zusätzlichen *N*-Alkylierung. Um dies zu umgehen, wurde die Boc-Gruppe und alternativ die Tritylgruppe als Aminschutzgruppen gewählt. Beide sind säurelabil und inert gegenüber den gegebenen Kupplungsbedingungen.^[196, 206]

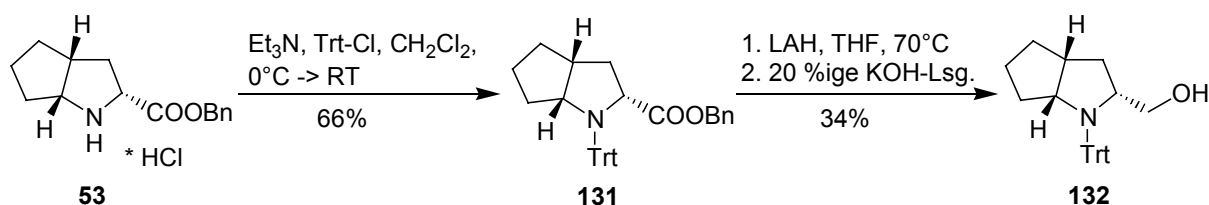


Schema 39: Synthese der Boc- und tritylgeschützten Ausgangsverbindungen.

Die Umsetzung zum *N*-Boc-Prolinol **130b** gelang direkt aus Prolinol **42** und Boc-Anhydrid in einem Zweiphasensystem aus Methylenchlorid und wässriger 1 M NaOH .^[209, 210] Bei der Umsetzung mit Tritylchlorid konnte nicht auf den ungeschützten Aminoalkohol zurückgegriffen werden, da unter den verwendeten Reaktionsbedingungen sowohl die Aminfunktion als auch die Hydroxylgruppe geschützt werden. Generell besteht bei der Synthese von *N*-tritylgeschützten Aminosäuren die Möglichkeit, von der freien Aminosäure oder aber vom Aminosäureester auszugehen.^[211] Wird die freie Aminosäure verwendet, wird vor der eigentlichen Reaktion mit Tritylchlorid zuerst in situ der Trimethylsilylester hergestellt. Bei der Verwendung des Methylesters wird nach der Einführung der Aminschutzgruppe die Carbonsäurefunktion mittels LiOH freigesetzt. Für die weitere Synthese war jedoch nicht die freie Carbonsäurefunktion von Interesse. Daher wurde zuerst (*S*)-Prolin **38** ohne Zusatz von TMS-Cl zu der *N*-geschützten Aminosäure **129** umgesetzt und anschließend mit LAH reduziert. So konnte der *N*-tritylgeschützte Aminoalkohol **130a** über zwei Stufen in 33 % Gesamtausbeute isoliert werden. Im Gegensatz zu der quantitativ verlaufenden Reduktion der ungeschützten Aminosäure wurde das *N*-Tritylprolinol **130a** nur mit einer Ausbeute von 52 %

erhalten, was eventuell auf die Verwendung der freien Aminosäure bei der Tritylierung zurückzuführen ist.

Als nächstes wurde aus dem Aminosäurebenzylesterhydrochlorid **53** das (*all-R*)-Tritylderivat **132** nach derselben Vorgehensweise synthetisiert.



Schema 40: Synthese des tritylgeschützten Bicyclus.

Während die Tritylierung zu **131** mit annähernd derselben Ausbeute verlief, konnte nach der Reduktion zum Alkohol mit LAH (*all-R*)-2-Trityl-3-hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan **132** nur in einer Ausbeute von 35 % erhalten werden. Generell sollte sowohl die Reduktion der Carbonsäure als auch des Carbonsäureesters in vergleichbaren Ausbeuten verlaufen.

Somit standen für das (*S*)-konfigurierte Auxiliar zwei neue Synthesebausteine und für das (*R*)-konfigurierte Reagenz ein neuer Synthesebaustein zur Verfügung, die im nächsten Schritt an den polymeren Träger fixiert werden sollten.

3.13.3 Fixierung des *N*-Boc- bzw. *N*-Tritylprolinols und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe

Die synthetisierten Ausgangsverbindungen konnten im Folgenden analog zur Synthese des (*S*)-2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-carbaldehyd **40** über eine Williamson'sche-Ethersynthese mit dem Merrifield-Harz gekuppelt werden. Während die tritylgeschützten Verbindungen **133a** und **134** keine charakteristische IR-Bande aufwiesen, zeigte sich bei dem Boc-geschützten Amin **133b** bei 1687cm^{-1} eine neue intensive Bande, also in dem für Carbamat-Schwingungen typischen Bereich.

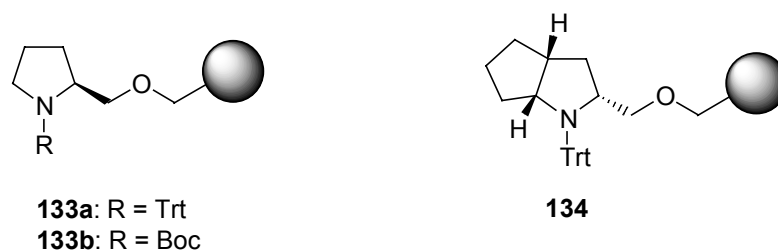
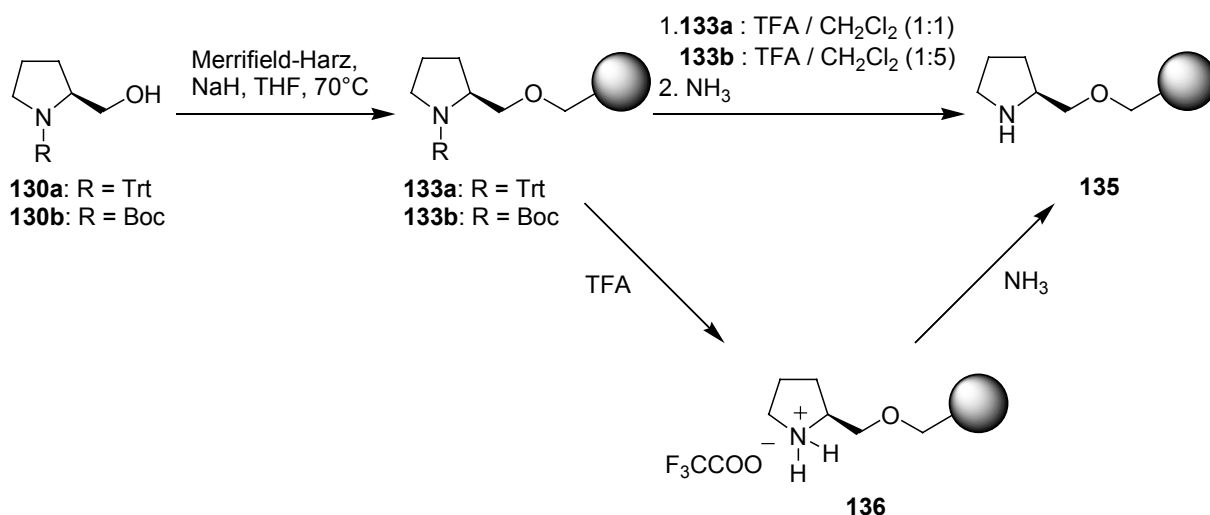


Abb. 19: Die Boc- und tritylgeschützten chiralen Auxiliare am Merrifield-Harz.

Nachdem nun die polymergebundenen *N*-geschützten Amine zur Verfügung standen, sollten in der nächsten Stufe die freien Amine hergestellt werden. Üblicherweise wird die Boc-Gruppe durch eine Lösung aus Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan abgespalten. Hierbei entsteht ein Amin/TFA-Salz, das durch Neutralisation mit einem tertiären Amin zerstört wird. Ursprünglich stammte diese Methode aus der Peptidchemie, wo überschüssiges TFA sonst bei der Zugabe von Kupplungsreagenzien zu Trifluoracetamiden führte.

Der Gehalt an TFA in der Lösung und die Reaktionszeit für die Abspaltung sind immer von der Säurelabilität des Linkers abhängig. Gegenüber der Abspaltung der Boc-Gruppe werden für die säurelabilere Trityl-Gruppe weniger drastische Reaktionsbedingungen benötigt. Wird für die erstere noch eine 50%ige TFA-Lösung verwendet, so genügt für die letztere schon eine 2%ige TFA-Lösung.^[206] Eine Gefahr, sowohl mit 2%iger als auch mit 50%iger TFA-Lösung, besteht in der möglichen Spaltung der Benzylether-Gruppierung.^[212, 213]

Die geschützte Verbindung wurde für die Abspaltung zuerst in Methylenchlorid gerührt und anschließend unter Kühlung tropfenweise mit der TFA-Lösung versetzt. Wie in der Literatur wurde bei dieser Synthesesequenz zur Boc-Spaltung auf eine 50%ige bzw. auf eine 10%ige TFA-Lösung für die Trityl-Spaltung zurückgegriffen. Nach einstündigem Rühren wurde das Harz abgesaugt und standardgemäß gewaschen.



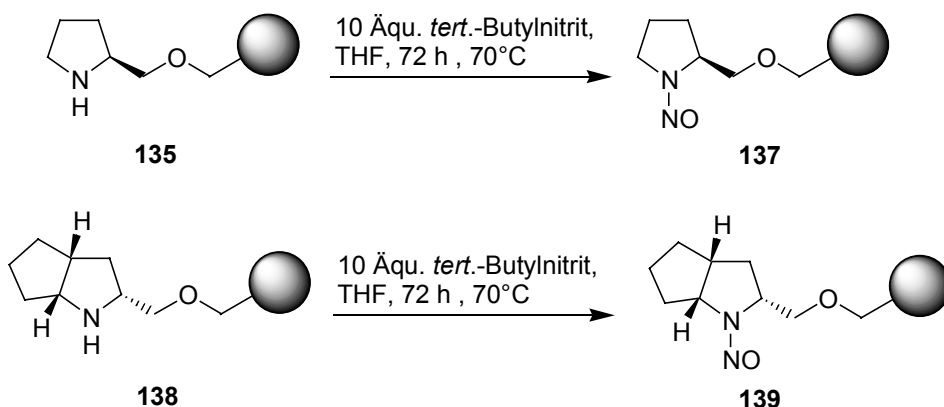
Schema 41: TFA-Abspaltung der Schutzgruppen.

Das freie (2*S*)-2-(PS-methoxy)-pyrrolidin **135** wurden durch die Behandlung der polymergebundenen TFA-Verbindung **136** mit einer 50%igen Et₃N-Lösung als schwach gelbes Harz erhalten.^[214] Auf entsprechende Weise konnte das (*all-R*)-3-(PS-methoxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan **138** freigesetzt werden. Die erfolgreiche Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zeigte sich durch die Abwesenheit der charakteristischen Carbamat-Bande bei 1687 cm⁻¹ im IR-Spektrum. Neue und aussagekräftige Signale für die Aminfunktion wurden jedoch nicht beobachtet. Des weiteren konnte die Anwesenheit des polymergebundenen Amins durch qualitative als auch durch quantitative Testverfahren nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 3.14 und 3.15).

3.13.4 Nitrosamierung und Reduktion am Harz

Nachdem nun die freien Amine am Merrifield-Harz zur Verfügung standen, mussten im weiteren die Nitrosierung und die Reduktion durchgeführt werden.

Die Synthese der Nitrosamine konnte ohne weitere Abänderung der Reaktionsbedingungen aus der Lösung übernommen werden. Hierzu wurde das Aminharz in THF gequollen, zügig mit 10 Äquivalenten *tert*.-Butylnitrit versetzt und drei Tage auf 70°C temperiert. Nach Absaugen und Waschen lagen die Nitrosamine **137** und **139** als leuchtend gelbe Harzkügelchen vor.



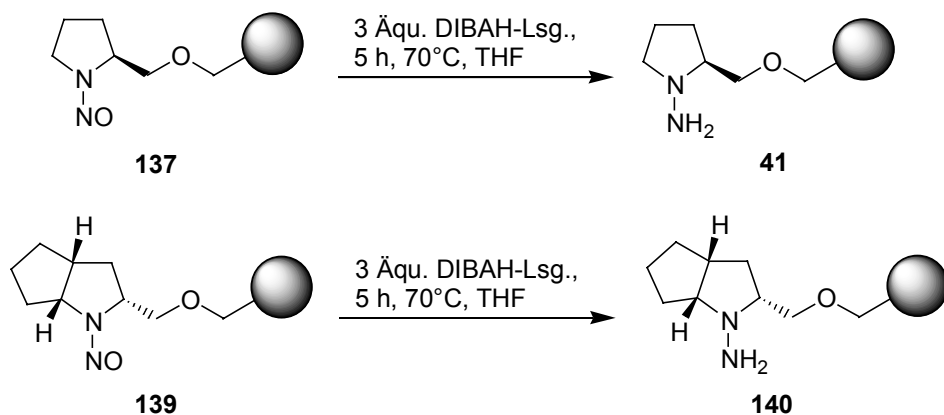
Schema 42: Nitrosamierung am Harz.

Die so erhaltenen Nitrosamine sollten im nächsten Reaktionsschritt zu den entsprechenden Aminen reduziert werden.

Polymergebundene Aldehyde oder Ketone können beispielsweise relativ milde zu den Alkoholen reduziert werden. Typische Reduktionsmittel sind hierbei Natriumborhydrid (NaBH_4) oder Aluminiumdiisobutylhydrid (DIBAH), die die reaktiven Gruppen durch geeignete Wahl des Lösemittels erreichen.^[99]

Gängige Reduktionsmittel für Carbonsäureester sind vor allem DIBAH und LAH, wobei bei Letzterem die Bildung von unlöslichen Rückständen beobachtet wurde. Diese führen dann zu Verunreinigungen im Harz und Aufarbeitungsschwierigkeiten durch verstopfte Glasfritten.^[99]

Prinzipiell sollte die Transformation der Nitrosamine zu den Hydrazinen auch durch reduktive Versuchsbedingungen analog zu denen in Lösung gelingen.



Schema 43: Reduktion der Nitrosamin-Harze zu den Hydrazinen.

Daher wurde zu den in absolutem THF behandelten Nitrosamin-Harzen **137** und **138** festes LAH zugegeben. Das Pulver verteilte sich jedoch nicht in dem Reaktionsansatz, sondern es bildeten sich mit dem Polymer verklebte LAH-Kügelchen. Um dieses Problem zu umgehen, wurde die gleiche Reaktionssequenz wiederholt und eine gebrauchsfertige LAH-Lösung eingesetzt. Nach sechsstündiger Reaktionszeit wurde überschüssiges LAH mit MeOH zerstört und der Ansatz abgesaugt. Die in der Literatur beschriebene Salzbildung ließ sich auch hier in kleinen Mengen beobachten. Durch zügiges Waschen mit verdünnter HCl konnten diese Salze ohne Probleme zerstört werden.

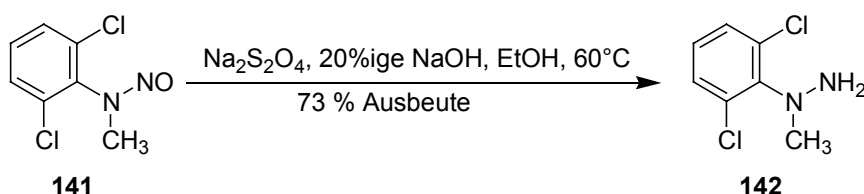
Das beste Verfahren stellte jedoch die Reduktion mit DIBAH-Lösung dar. Überschüssiges Reagenz konnte durch Zugabe von einem Gemisch aus THF und 30%iger Methanolat-Lösung in Methanol und Waschen mit einem THF/Wasser-Gemisch entfernt werden. Nach dem Trocknen wurden die braun-orangefarbenen Hydrazin-Harze (2S)-2-(PS-methyloxy)-1-aminopyrrolidin **41** und (*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-amino-2-azabicyclo[3.3.0]octan **140** erhalten.

Beide Reaktionsstufen wurden wiederum qualitativ über IR-Spektroskopie verfolgt. Die IR-Spektren zeigten eine Bande bei 1450 cm^{-1} , die bereits von *Enders et al.* beobachtet und $\nu(\text{N}=\text{O})$ zugewiesen wurde. Da eine solche Bande bereits bei dem unmodifizierten Merrifield-Harz auftrat und auch immer wieder bei späteren Synthesestufen auftaucht, schien diese Bande jedoch nicht spezifisch für eine $\text{N}=\text{O}$ -Schwingung zu sein. Vielmehr erschien eine ausgeprägte Bande bei 1700 cm^{-1} , die jedoch nicht zugeordnet werden konnte. Da diese nach der Reduktion mit DIBAH wieder verschwindet, würde das für eine $\text{N}=\text{O}$ -Schwingung sprechen. Die entstandenen Hydrazine waren dagegen durch eine sehr starke Bande bei $\nu(\text{N}-\text{H}_2)$ 3475 cm^{-1} auszumachen. Eine Quantifizierung gelang über die Fmoc-Derivatisierung (siehe Abschnitt 3.15).

3.13.5 Reduktion des festphasengebundenen Nitrosamins mit Natriumdithionit

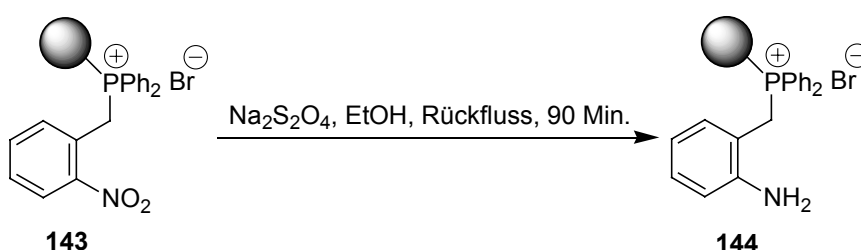
Bei der Suche für eine weitere, mit der Festphasensynthese kompatible Reduktionsmethode fiel die Wahl auf Natriumdithionit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Ein Vorteil dieses

Reagenzes ist seine Spezifität für die Nitrogruppe in Anwesenheit von anderen funktionellen Gruppen. Außerdem ist es kostengünstig, ungiftig und führt nicht zu der Bildung von unlöslichen Salzen. Neben aromatischen Nitrogruppen konnten mit diesem Reagenz ebenfalls aromatische Nitrosamine **141** reduziert werden.^[215]



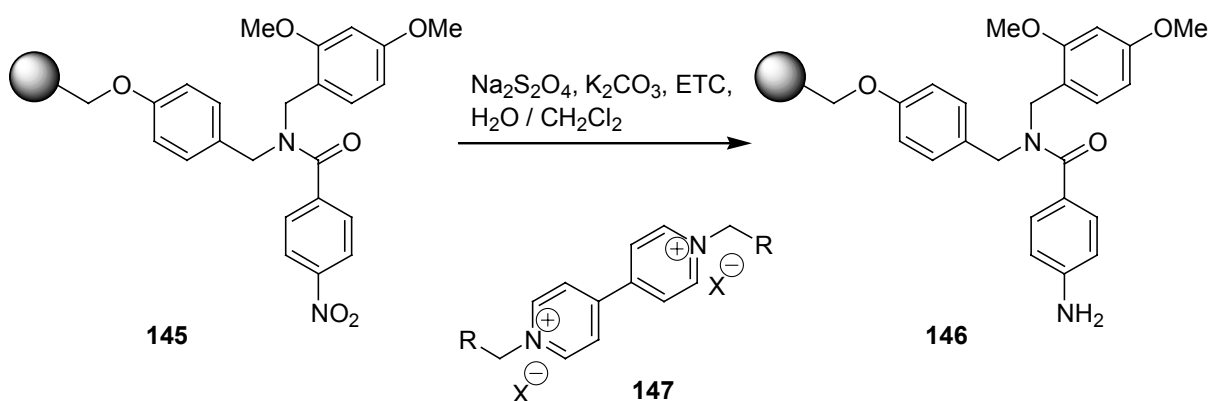
Schema 44: Reduktion eines Nitrosamins mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ nach *Ishii*.

In der Literatur finden sich erst zwei Veröffentlichungen, bei denen dieses Reagenz in der Festphasensynthese eingesetzt. So verwendete *Hughes* Natriumdithionit in Ethanol zur Reduktion einer aromatischen Nitrogruppe eines polymergebundenen Phosphoniumsalzes **143** zum aromatischen Amin **144**.^[216]



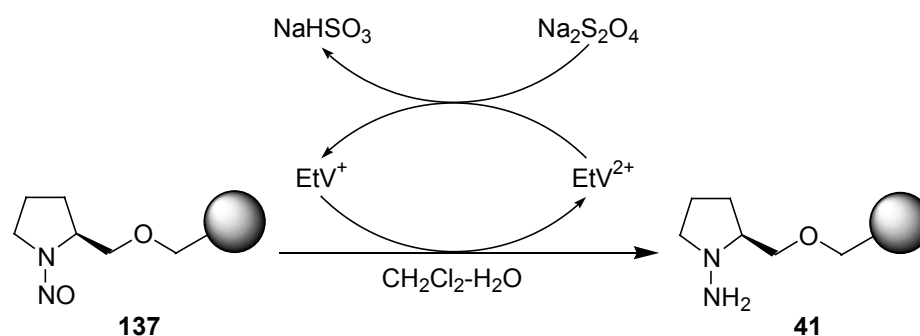
Schema 45: Reduktion einer Nitrogruppe am Harz mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ nach *Hughes*.

Demgegenüber untersuchten *Scheuermann et al.* diese Reduktionsmethode an aromatischen Nitroverbindungen **145**, die an unterschiedliche Harztypen wie TentaGel, ArgoGel sowie Rink-Harz gebunden waren.^[217] Im Gegensatz zu den beiden erst genannten Harzen konnte auf Grund der Hydrophobie des reinen Polystyrolharzes keine Reaktion beobachtet werden. Erst durch die Zugabe eines Elektronentransferkatalysators (ETC) in Form eines Viologendihalogenids **147** und eines Wasser/Methylenchlorid-Gemisches verlief die Reduktion zu **146** erfolgreich.^[217]



Schema 46: Reduktion mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ und ETC nach *Scheuermann*.

Zwar handelte es bei den eingesetzten Edukten um aromatische Nitroverbindungen, dennoch war es prinzipiell plausibel, das in dieser Arbeit verwendete Nitrosamin unter diesen Reaktionsbedingungen zu reduzieren. Hierzu wurde die polymergebundene Verbindung in Methylenchlorid vorgelegt und mit einer Mischung aus 0.5 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -Lösung und 0.5 M K_2CO_3 -Lösung und Diethylviologendiiodid **147** ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{I}$) versetzt. Nach viertägigem, intensivem Rühren bei 40°C wurde das Polymer abgesaugt und aufgearbeitet. Wie schon nach der Reduktion mit DIBAL-H-Lösung lag das Produkt als braun-oranges Harz vor, was nach den Methoden in Abschnitt 3.15 verifiziert wurde.



Schema 47: Mechanismus der $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -ETC-Reduktion.

Literaturstudien zu diesem Reaktionsmechanismus in Lösung belegen, dass die Anwesenheit des ETC für die Reaktion unter diesen Reaktionsbedingungen essenziell ist, da sonst nur ein minimaler Umsatz zu erkennen ist. Somit ermöglicht bzw. beschleunigt das Viologen den Elektronentransfer vom Dithionit zum

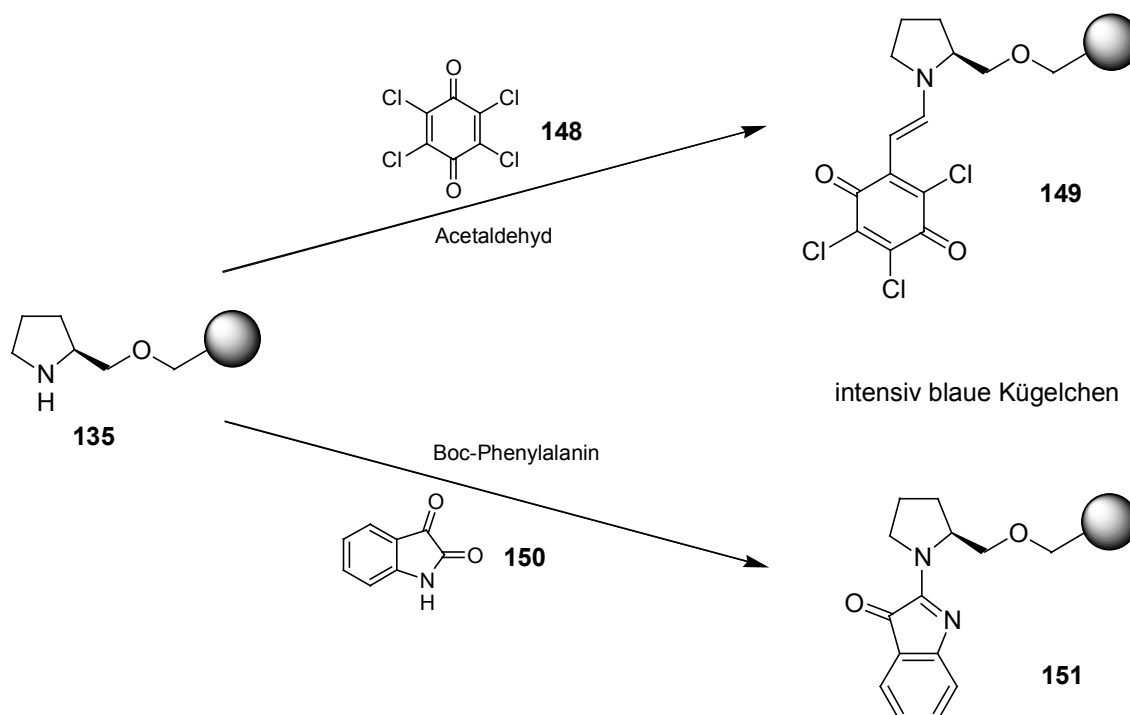
Nitrosamin. Ein nicht unerheblicher Vorteil ist in der Abwesenheit von unlöslichen Nebenprodukten wie Salzen zu sehen.^[218, 219]

3.14 Qualitativer Nachweis auf freies Amin mit Farbttests

Für die Detektion der freien Aminfunktionalität an der Festphase gibt es wie unter Abschnitt 3.5.1 erwähnt verschiedene analytische Möglichkeiten. In dieser Arbeit wurde für den qualitativen Nachweis vor allem auf colorimetrische Testverfahren zurückgegriffen, wobei aus einem reichhaltigen Angebot geschöpft werden kann (siehe Tab. 1).

Die Wahl fiel dabei sowohl auf den Chloranil- als auch auf den Isatin-Test, die beide selektiv sekundäre Amine anzeigen. Ein weiterer Vorteil des Isatin-Tests ist seine Spezifität für terminale Prolyl-Reste.^[220, 221]

Für den Chloranil-Nachweis wurden 5 mg Harz zuerst mit einer 2%igen Acetaldehyd-Lösung in DMF und anschließend mit einer 2%igen Chloranil-Lösung in DMF versetzt. Nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur färbten sich die Polymerkügelchen bei Anwesenheit der freien Aminogruppe dunkelblau.^[222]



Schema 48: Chloranil- und Isatin-Farbnachweis.

Für den spezifischen Nachweis von Prolin wird eine gesättigte Isatin-Lösung in Benzylalkohol eingesetzt, die zusätzlich mit Boc-Phenylalanin versetzt wird.^[220] 5 mg des Harzes wurden mit 3 Tropfen der orangen Isatin-Lösung versetzt und fünf Minuten bei 100°C erhitzt, wobei der Ansatz nicht gerührt wurde. Der Nachweis war positiv, wenn sich dunkelblaue Polymerkügelchen bildeten. Bei der Verwendung eines Rührers wurde interessanterweise kein positiver Test erhalten. Eventuell ist für die Reaktion eine gewisse lokale Konzentration erforderlich, die durch das Vermischen nicht mehr gegeben ist. Als Mechanismus wird eine Kondensationsreaktion von Isatin **150** und der Aminogruppe unter Wasserabspaltung zu **151** postuliert. Dabei beschleunigt die Säurefunktion des Boc-Phenylalanins diesen Prozess. Zwar reagiert die Lösung auch mit anderen Aminen, jedoch entsteht nur mit Prolin-Derivaten die charakteristische Blaufärbung.^[220, 221]

In beiden Fällen wurden parallel Blindproben mit dem unbeladenen Merrifield-Harz, der Formylverbindung und dem Boc-geschütztem Amin durchgeführt. Wie erwartet fiel der Test mit dem unbeladenen Merrifield-Harz negativ aus. Sowohl für die formyl- als auch für die Boc-geschützte Verbindung wurden bei dem Chloranil-Test grünliche Harzbeads erhalten, der Isatin-Test ergab schwach blaufärbte Beads. Anscheinend werden bei der Anbindung der Ausgangsverbindungen an die Festphase durch die Reaktionsbedingungen die Schutzgruppen in geringem Maße abgespalten. Die vollständige Umsetzung des Amins zum Nitrosamin konnte ebenfalls durch negative Farbttests bestätigt werden.

3.15 Bestimmung der Beladung über Fmoc-Abspaltung

Nachdem nun qualitativ die Aminogruppe positiv detektiert war, sollte über die Derivatisierung mit der 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe (Fmoc-Gruppe) der Gehalt an Amin und damit die Beladung des Harzes auch quantitativ festgestellt werden.

Die Fmoc-Gruppe, von *Carpino et al.* entwickelt, ist mittlerweile eine der gebräuchlichsten basenlabilen Schutzgruppen für aliphatische und aromatische Amine in der Festphasenchemie.^[224, 225] Besonders in der Festphasenpeptidchemie spielt diese Schutzgruppe eine wichtige Rolle.^[226, 227] In der Lösungsschemie

hingegen wird sie kaum verwendet, da nicht flüchtige bzw. abtrennbare Nebenprodukte während der Abspaltungsreaktion entstehen.^[99]

Die Einführung dieser Schutzgruppe findet im allgemeinen in Lösung über ein aktiviertes Fmoc-Derivat wie das Chlorformiat (Fmoc-Cl) oder das O-Fmoc-N-Succinimid (Fmoc-OSuc)^[228, 229] unter Verwendung einer wässrigen Base statt. In der Festphasenchemie werden vor allem Triethylamin oder Diisopropylethylamin (DIEA) als Base verwendet.

Um vorab schon einmal die Handhabung der Reagenzien zu testen, wurden von (S)-Prolin **38**, den Aminen **45** und von den Hydrazinen **47** die Fmoc-geschützten Verbindungen **152**, **153** und **154** synthetisiert. Die freien Aminoverbindungen wurden in einem Zweiphasengemisch aus Wasser und Diethylether mit 2.4 Äquivalenten Natriumcarbonat und bei 0°C mit 1.2 Äquivalenten Fmoc-Cl versetzt. Nach Reaktionsende wurden die Phasen getrennt und nach Einengen der organischen Phase konnten die Produkte isoliert werden (siehe Tabelle 9). Bei Verwendung der freien Aminosäure **38** verblieb das gewünschte Produkt nach der Reaktion zunächst in der wässrigen Phase und konnte erst nach Ansäuern extraktiv isoliert werden.

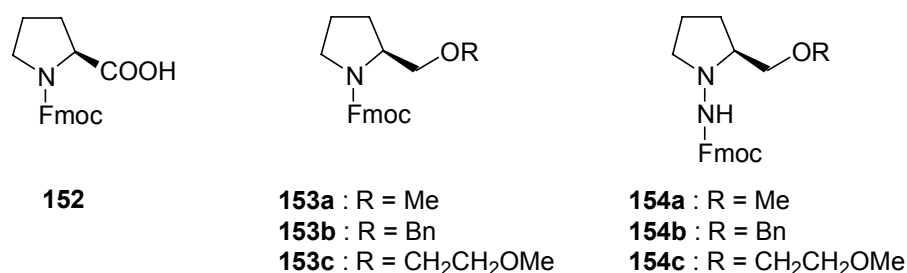


Abb. 20: Synthetisierte Fmoc-Derivate.

Die geschützte Aminosäure wurde in 98% Ausbeute isoliert, was leicht über der Literatursausbeute von 92% liegt.^[229, 230] Die erhaltenen Ausbeuten an den Fmoc-geschützten Verbindungen der Amine **153** und Hydrazine **154** lagen deutlich darunter.

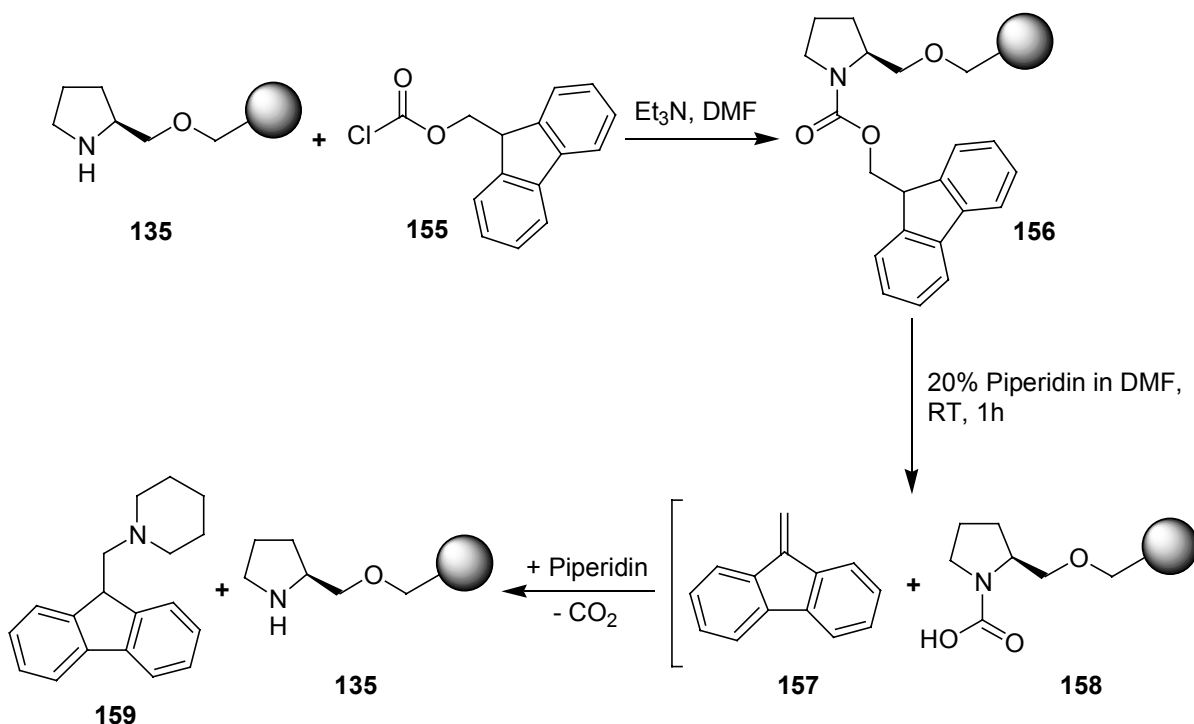
Die verwendeten Reaktionsbedingungen waren selbstverständlich auf Grund des Einsatzes von Wasser nicht auf die Festphase übertragbar. Daher sollten diese Synthesen auch nicht als Modellreaktionen dienen und eine Optimierung erschien nicht nötig.

Tab. 9: Ausbeuten der synthetisierten Fmoc-Derivate.

Verbindung	152	153a	153b	153c	154a	154b	154c
Ausbeute (%)	98	65	52	71	54	61	65

Zwar ist die Reaktivität der entsprechenden Aminoether und Hydrazinether geringer als die der Aminosäure, doch sollte dies durch entsprechende Reaktionsbedingungen für die Reaktion an dem Polymer auszugleichen sein. Dazu wurden 250 mg des polymergebundenen Amins **135** in DMF gequollen, mit 4.5 Äquivalenten Triethylamin versetzt und auf 0°C gekühlt. Zu dem Ansatz wurden 10 Äquivalente Fmoc-Cl **155** gegeben und eine Stunde bei 0°C und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde das Fmoc-Derivat **156** als gelbliches Harz isoliert.

Die Abspaltung der Fmoc-Gruppe erfolgt durch baseninduzierte β -Eliminierung. Hierbei wird als gängiges Reagenz Piperidin verwendet, das sowohl als Base als auch als Scavenger für das Dibenzofulven **157** fungiert, welches sonst sofort irreversibel mit dem freien Amin reagieren würde. Das dabei entstehende (9-(1-Piperidinylmethyl)fluoren **159** kann leicht UV-spektroskopisch detektiert werden.^[99]



Schema 49: Einführung der Fmoc-Gruppe und Mechanismus der Fmoc-Abspaltung.

Außer dem Fmoc-Derivat des Amins **156** wurden auch die entsprechenden Derivate des Hydrazins **160**, des bicyclischen Amins **161** und des bicyclischen Hydrazins **162** synthetisiert. Somit konnte sowohl auf der Stufe der Amine als auch der Hydrazine die Beladung des Harzes ermittelt werden.

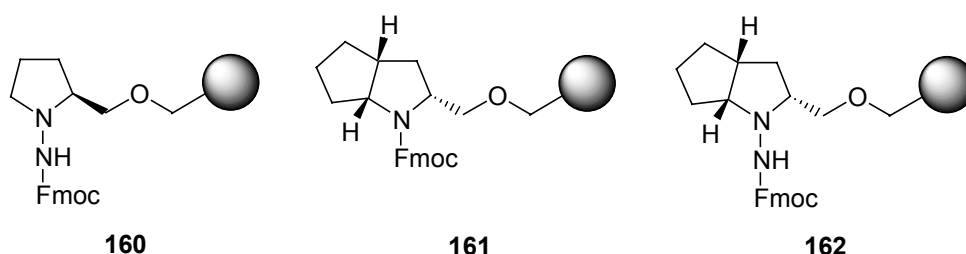


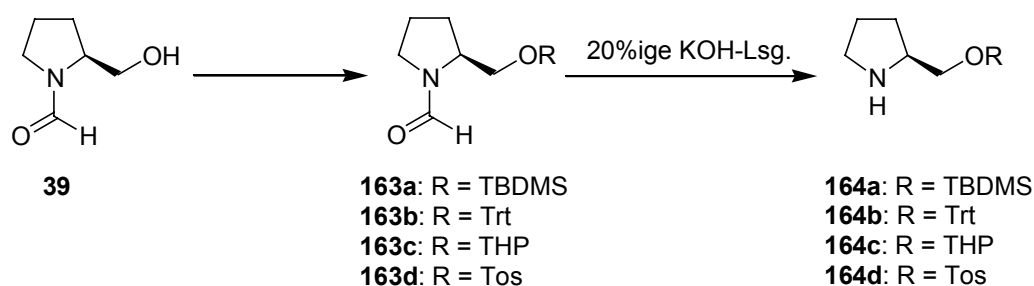
Abb. 21: Fmoc-Derivate am Harz.

Zur Bestimmung der Beladung wurden 3-4 mg Harz mit einer 20%igen Piperidin-Lösung in DMF gerührt, zügig abgesaugt und sofort die Absorption bei 290 nm gemessen.^[222] Diese Messmethode ergab für die Amine eine Beladung von 0.64 mmol/g bzw. 0.60 mmol/g sowie für die Hydrazine entsprechend 0.65 mmol/g und 0.59 mmol/g.

3.16 Eine alternative Synthesestrategie

Neben der Synthese des Hydrazins am polymeren Träger ist prinzipiell auch ein Aufbau des chiralen Auxiliars in Lösung denkbar, wobei der letzte Schritt in dieser Route dann die Anknüpfung an das Merrifield-Harz wäre. Ein Vorteil dieser Synthesestrategie ist die unproblematische Reaktionskontrolle jeder konventionellen Synthesestufe und eine eindeutige spektroskopische Charakterisierung jeder Zwischenverbindung bis zur Anbindung.

Erste Überlegungen führten wiederum zum Formylprolinol als Ausgangsverbindung. Dabei sollte die freie OH-Gruppe zuerst geschützt und anschließend das Amin freigesetzt werden. Als Schutzgruppen wurden die TBDMS-, Trityl-, Tosyl- und THP-Gruppe eingeführt.



Schema 50: Schutzgruppen für die OH-Funktion und Abspaltung der Formylgruppe.

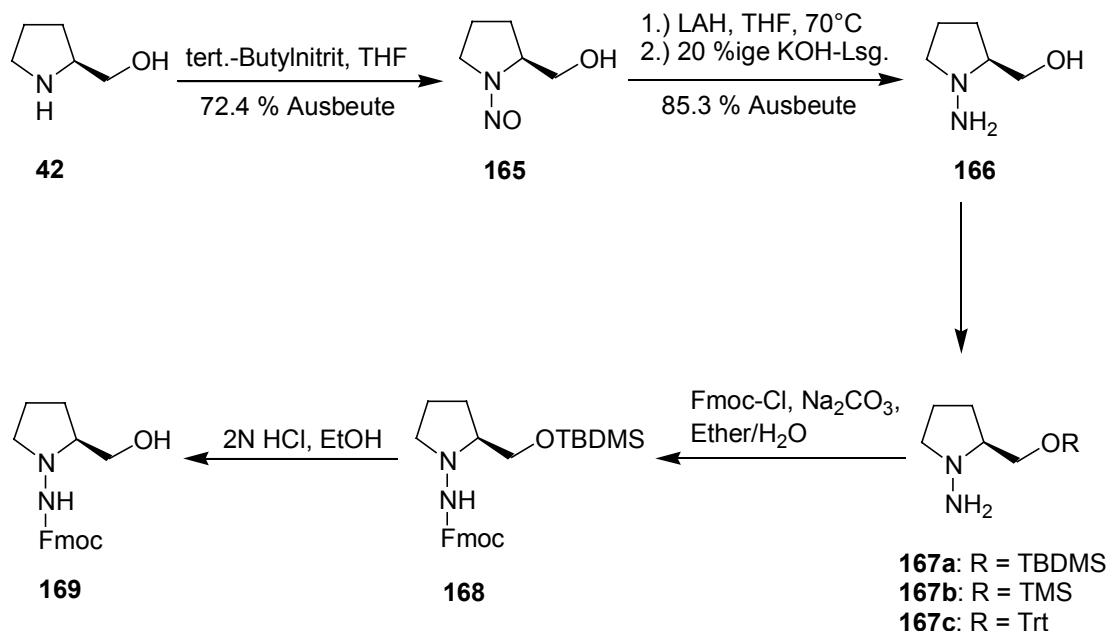
Die ersten drei Schutzgruppen konnten unter den bekannten Reaktionsbedingungen eingeführt werden. Die Synthese des Tetrahydropyranylethers **163c** erfolgte mit Pyridinium-p-toluolsulfonat (PPTS) in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.^[231] Im Unterschied zu der häufig verwendeten p-Toluolsulfonsäure (TsOH) besitzt PPTS eine geringere Acidität.^[232] Dies führt folglich zu milderen Reaktionsbedingungen, sodass eine exzellente Kompatibilität zu anderen funktionellen Gruppen besteht. Die Ausbeute lag mit 28 % jedoch deutlich unter den Erwartungen. Ein Grund hierfür liegt möglicherweise in der langen Reaktionszeit von zwölf Stunden oder in der Aufarbeitung durch Chromatografie an Kieselgel. Es ist bekannt, dass die THP-Gruppe nicht nur mit PPTS eingeführt, sondern auch mit diesem Reagenz und saurem Kieselgel gespalten werden kann.^[231] Durch die Einführung des zusätzlichen stereogenen Zentrums neben den des chiralen Formylprolinols liegt das Acetal als Diastereomer vor. Besonders im ^{13}C -NMR-Spektrum ist dies anhand der Verdopplung des Signalsatzes zu erkennen. Die folgende basische Abspaltung der Aminoschutzgruppe lieferte die freien Amine **164** in guten Ausbeuten.

Tab. 10: Ausbeuten der *N*- und *O*-geschützten Verbindungen **50** und **51**.

Verbindung	Ausbeute (%)	Freies Amin	Ausbeute (%)
163a	98	164a	88
163b	95	164b	99
163c	28	164c	94
163d	24	164d	81

Zwar konnten die geschützten Verbindungen in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden, dennoch bedeutet die Verwendung der Schutzgruppentechnik schon am Anfang zusätzliche Synthesestufen. Daher wurde ausgehend von Prolinol **42**

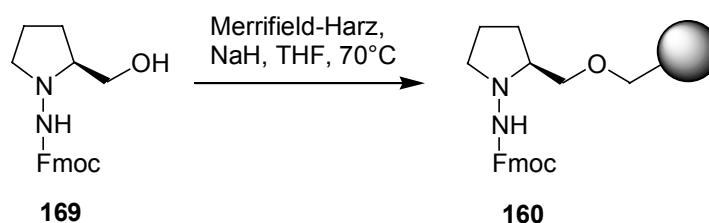
ohne weitere Schutzgruppen das Nitrosamin **165** und nach Reduktion das Hydrazin **166** (SHP) mit der freien Alkoholfunktion synthetisiert, die anschließend zur Verankerung an das Harz dienen sollte.^[233, 234]



Schema 51: Synthese des geschützten Hydrazins mit freier OH-Funktion.

Bei der folgenden O-Alkylierung bestand die Gefahr, dass neben der Hydroxyfunktion auch das Hydrazin alkyliert wird. Daher sollte diese mit einer Schutzgruppe versehen werden. Die Wahl fiel dabei auf die Fmoc-Gruppe, da deren Einsatz bei Hydrazinen schon vorher erprobt wurde. Ein weiterer Vorteil dieser Schutzgruppe war, dass sie auch bei der anschließenden Beladungsbestimmung mittels der Fmoc-Strategie verwendet werden konnte. *Gioeli et al.* verwendeten die Fmoc-Gruppe auch zum Schutz der Alkoholfunktion.^[235] Daher schien es hier angebracht, vorher die Hydroxylgruppe temporär zu schützen. Hierzu wurden analog der TBDMS-Ether **167a** und der Tritylether **167c** hergestellt. Der TMS-Ether **167b** erwies sich in der Folge als zu labil. Zur weiteren Fmoc-Derivatisierung zum geschützten Amin **168** wurde zunächst nur das TBDMS-Derivat eingesetzt, da auf Erfahrungen aus den vorherigen Versuchen zurückgegriffen werden konnte. Nach der Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe mit 2 N HCl in Ethanol wurde das (S)-1-Amino-(N-fluoren-9-ylmethylcarbamoyl)-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin **169** in 61 % Ausbeute erhalten. Im Gegensatz zu dem Alkohol **98a**, der unter gleichen

Reaktionsbedingungen nur in 9 % Ausbeute erhalten wurde, handelte es sich hier um ein zufriedenstellendes Ergebnis. Eventuell lag dies an der verlängerten Seitenkette und damit verbunden mit einer erhöhten Wasserlöslichkeit von **98a**. Anschließend wurde die so gewonnene Verbindung **169** in einer Ethersynthese mit dem Merrifield-Harz zu dem Hydrazinderivat **160** gekoppelt.



Schema 52: Anbindung des Fmoc-Derivates an Merrifield-Harz.

Nach wiederholter Umsetzung mit Fmoc-Cl konnte über das oben beschriebene Verfahren die Beladung des Harzes quantitativ ermittelt werden. Diese zusätzliche Umsetzung war nötig, da eine Abspaltung der Schutzgruppe durch die basischen Reaktionsbedingungen während der Kupplungsreaktion nicht auszuschließen war. Es wurde eine Beladung von 0.79 mmol/g festgestellt. Somit konnte über diese Synthesestrategie eine bessere Beladung erzielt werden. Da die Kupplungsreaktionen bei beiden Synthesewegen gleich waren, könnte die Zahl der Syntheseschritte an der Festphase eine Rolle spielen. Eine zweifache Einführung der Fmoc-Gruppe ist zwar nicht ausgeschlossen, doch auf Grund der sterischen Effekte eher unwahrscheinlich und somit kein Grund für die erhöhte Beladung.

3.17 Synthese der Hydrazone am Harz

Entsprechend der erfolgreich getesteten Hydrazonsynthese in Lösung sollte nun versucht werden, diese Chemie auf die Festphase zu portieren. Ausgehend von dem polymergebundenen Hydrazin (2S)-2-(PS-methyloxy)-1-aminopyrrolidin **42** wurden die Hydrazone von 3-Pentanon und Cyclohexanon (**170** und **171**), 4-Methylbenzaldehyd und 3-Phenylpropionaldehyd (**174** und **175**), vom (*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-amino-2-azabicyclo[3.3.0]-octan **140** zunächst nur die Keton-Hydrazone (**172** und **1173**) an der Festphase hergestellt. Da die analogen

Hydrazone auch schon in Lösung synthetisiert wurden, waren ideale Vergleichsmöglichkeiten vorhanden.

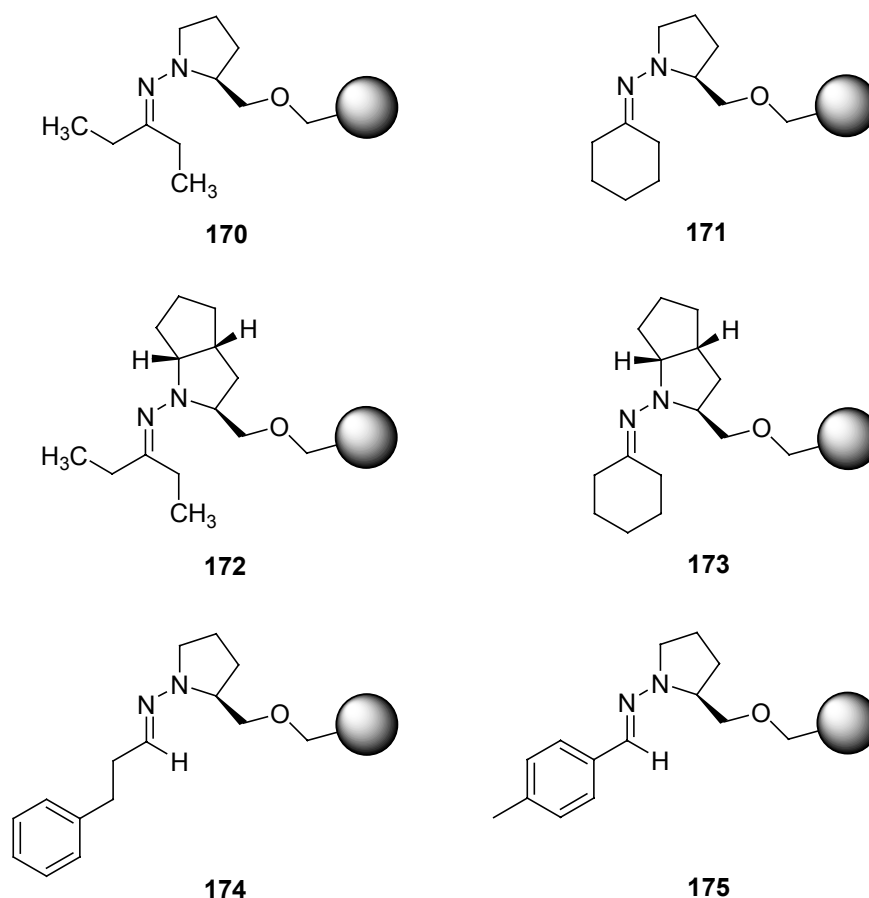


Abb. 22: An der Festphase synthetisierte Hydrazone.

Dazu wurden jeweils 5 g des polymergebundenen chiralen Auxiliars in absolutem THF gequollen und mit 20 Äquivalenten Keton (40 Äquivalente Aldehyd) und einigen Kugeln Molekularsieb (MS 4Å) drei Tage bei 60°C gerührt. Die Umsetzung mit den Aldehyden wurde wie schon in Lösung bei RT durchgeführt.^[236-239] Nach der Aufarbeitung wurden die Produkte als gelborange Harze erhalten. Um sich das lästige Aussortieren des Molekularsiefs zu ersparen, wurde die Reaktion auch in Benzol mit Wasserabscheider durchgeführt. Dabei wurde das Abscheiderrohr mit Molekularsieb gefüllt und der Ansatz drei Tage unter Rückfluss erhitzt.^[240] In den IR-Spektren konnte eine Abnahme der NH₂-Bande beobachtet werden, jedoch verschwand diese auch nach längerer Reaktionszeit nicht.

3.18 Asymmetrische α -Alkylierung an festem Träger

Die erste asymmetrische Alkylierung an festem Träger wurde von *Leznoff et al.* durchgeführt. Dabei war Cyclohexanon an Merrifield-Harz als Imin gebunden, mit LDA deprotoniert und mit Methyljodid bzw. Propyljodid umgesetzt worden. Nach saurer Hydrolyse waren die Produkte in guten chemischen Ausbeuten und guten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen erhalten worden.^[73]

Bei der Alkylierung der chiralen Hydrazone am Harz konnte analog vorgegangen werden. Zuerst wurden 1 g des Polymers in absolutem THF gequollen und auf 0°C abgekühlt. Zur Deprotonierung wurde auf eine fertige LDA-Lösung (2 M in THF, 10 Äquivalente) zurückgegriffen, um so eine optimale Verteilung im Reaktionsansatz zu gewährleisten. Zur Alkylierung wurde nach 6-8 Stunden auf -100°C abgekühlt, dann wurden 10 Äquivalente Alkylhalogenid langsam zudosiert. Nach langsamen Auftauen über Nacht und Absaugen mit anschließendem Waschen des Harzes wurden die polymergebundenen alkylierten Produkte **176**, **177**, **178** und **179** erhalten. Wie zu erwarten, konnte im IR-Spektrum keine Änderung der Banden festgestellt werden, da keine neuen IR-aktiven Gruppen eingeführt wurden.

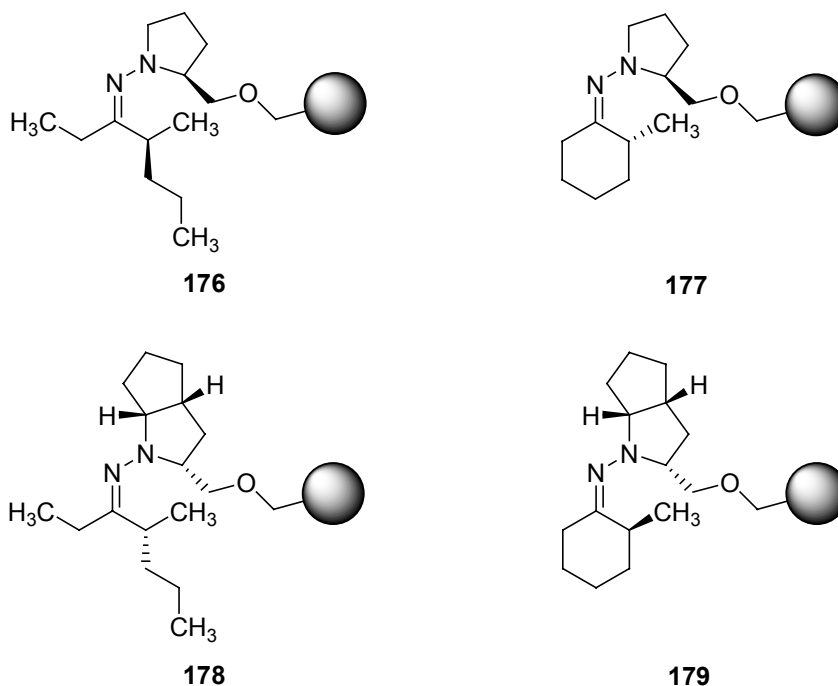
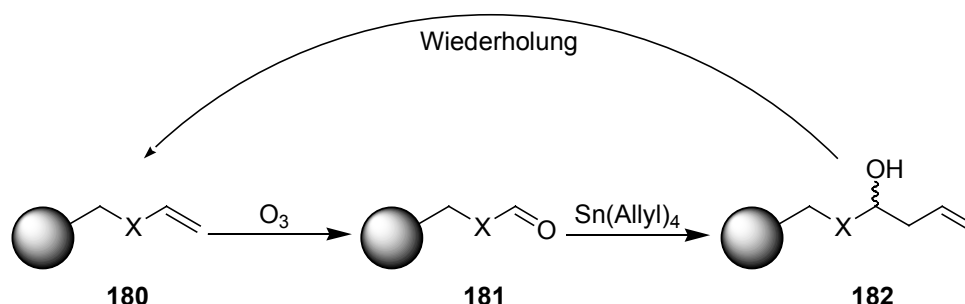
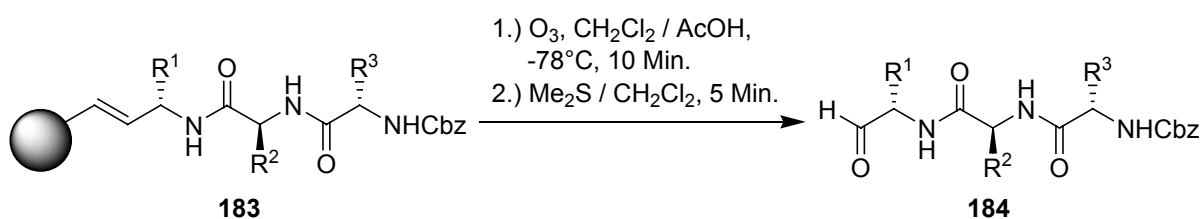


Abb. 23: Alkylierte Hydrazone am Harz.

In der Literatur sind einzelne Beispiele für die Verwendung von Ozon in der Festphasensynthese bekannt. So konnte in unserem Arbeitskreis erstmals der repetitive Einsatz von Ozonolysen mit anschließender Allylierung zum Aufbau von Glycopeptidmimetika^[242] und Desoxyzuckern^[243] am Harz etabliert werden.

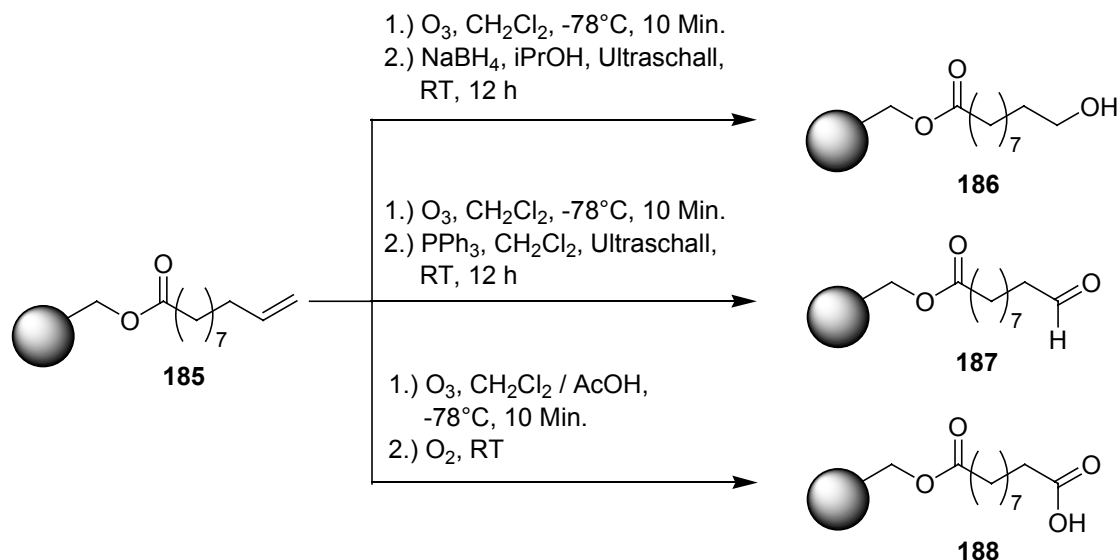


Sowohl *Martinez* als auch *Hall* verwendeten die Ozonolyse bei der Synthese von Peptidaldehyden **184**.^[244-246] Dabei wurde im letzten Syntheseschritt eine polymergebundene Ethylen-Komponente **183** mit Ozon behandelt und unter Bildung des Aldehyds entweder mit Dimethylsulfid oder Thioharnstoff vom Harz abgespalten.



Schema 54: Synthese der Peptidaldehyde nach *Hall*.

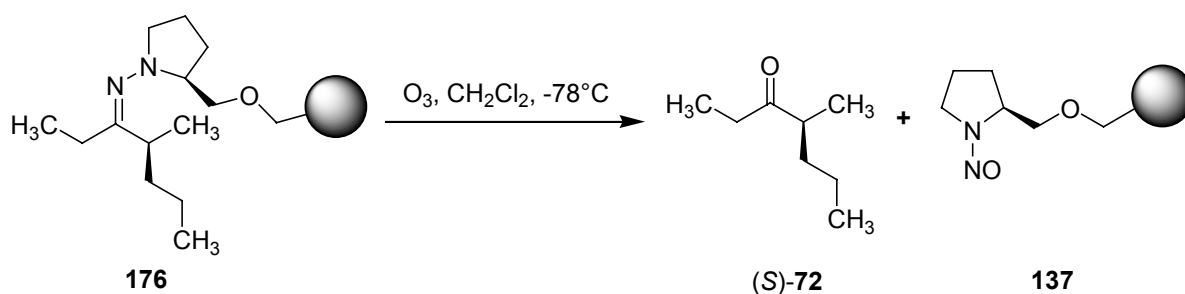
Sylvain et al. konnten unter Variation der Aufarbeitungsmethoden aus terminalen Doppelbindungen verschiedene funktionelle Gruppen einführen. So führte die reduktive Aufarbeitung mit Natriumborhydrid zum Alkohol **186**, die oxidative Aufarbeitung zu der Aldehydfunktion **187** sowie die Umsetzung mit Essigsäure und anschließend Sauerstoff zur Carbonsäure **188**.^[241]



Schema 55: Umsetzungen von terminalen Doppelbindungen mit Ozon.

Ebenso benutzte *Hanessian* Ozon zur Umwandlung einer Allylfunktion am Polymeren in einen Aldehyd.^[213] *Panek* ozonolysierte einen harzgebundenen Homoallylether zur Synthese eines asymmetrischen Aldehyds, um so eine iterative, asymmetrische Crotonylierungssequenz zu erhalten.^[247] Keine dieser beiden Gruppen beobachteten eine Zersetzung des verwendeten Harzes.

Die Ozonolyse der polymergebundenen Hydrazone (**176** bis **179**, jeweils 1 g) wurde bei -78°C in Methylenchlorid durchgeführt. Nach einer kurzen Sättigungsphase mit Sauerstoff wurde ca. 45 Minuten lang Ozon unter Rühren in den Reaktionsansatz eingeleitet. Nach Reaktionsende wurde der Ansatz unter Einleitung von Argon auf RT erwärmt. Die für eine Ozonolyse sonst charakteristische Blaufärbung der Lösung wurde hier nicht beobachtet. Das harzgebundene Nitrosamin wurde daraufhin abgesaugt und das Filtrat weiter aufgearbeitet. Prinzipiell sollte nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids die reine Carbonylverbindung vorliegen und eine weitere Reinigung entfallen.



Schema 56: Ozonolyse am Beispiel des polymergebundenen Hydrazons **176**.

Bedingt durch die schlechte Auflösung lieferten die Spektren keine konkreten Hinweise auf die Identität der Produkte. Im aromatischen sowie im für das Pyrrolidingerüst typischen Bereich der Spektren waren schwache Signale zu erkennen, was für einen Abbau des Harzes sprechen würde. *Saito et al.* untersuchten die Ozonolyse an Polystyrol-Beads und stellten dabei fest, dass Ozon mit dem Harz in Benzylstellung reagierte.^[248] Da das chirale Auxiliar über eine benzyliche Etherfunktion an das Polymer gebunden ist, wäre ein Abbau des Polymers auch in diesem Fall denkbar. Signale für eine Aldehyd- oder Carbonsäurefunktion, den typischen Ozonolyse-Produkten, wurden auch nicht beobachtet. Denkbar wäre auch, dass die Produkte leichtflüchtig sind und bei der Aufarbeitung verlorengehen.

Daher wurde diese Abspaltungssequenz wiederholt, wobei das Filtrat diesmal nicht eingeeengt, sondern vielmehr sofort mittels chiraler GC analytisch untersucht wurde. Das gewünschte Produkt konnte hierbei eindeutig identifiziert werden. Eventuell wurde die flüchtige Verbindung vorher beim Einengen des Lösemittels mitgerissen, was sich gerade bei sehr kleinen Mengen gravierend auswirken kann. Das 4-Methylheptan-3-on **72** lag jeweils mit *ee*-Werten von 62 und 66 % und Reinheiten von 74 und 76 % im Filtrat vor. Die Enantiomerenüberschüsse bei den Alkylierungsreaktionen mit den modifizierten Auxiliaren in homogener Lösung lagen nach säulenchromatografischer Aufreinigung dagegen zwischen 81-85 %. Bei analoger Vorgehensweise konnte auch das Methylcyclohexanon eindeutig nachgewiesen werden. Die Enantiomerenüberschüsse lagen bei 58 und 61 % im Vergleich zu 67-69 % aus der Synthese in Lösung. Die entsprechenden optischen Ausbeuten und Reinheiten für die (*S*)- und (*R*)-Enantiomere können der Tabelle 11 entnommen werden. Demgegenüber konnte *Köbberling* bei der polymerunterstützten

asymmetrischen α -Alkylierung für das Pentanon-Derivat **72** einen *ee*-Wert von 72 % und eine Reinheit von 95 % bestimmen. Das Ergebniss für das Cyclohexanon-Derivat **73** lag bei einem Enantiomerenüberschuss von 60 % mit einer Reinheit von 64 % (siehe auch Kapitel 3.20).^[240]

Neben der Ozonolyse sollten nun auch andere Abspaltungsmethoden untersucht werden. So verwendeten sowohl *Lazny* als auch *Köbberling* eine TFA-Lösung in Dichlormethan zur Spaltung alkylierter Pentanon- und Cyclohexanonhydrazone, die zuvor über Hydrazin-Linker synthetisiert wurden (siehe auch Kapitel 3.20).^[239, 240] Zur Abspaltung wurde daher jeweils 1 g Harz eine Stunde in einer 1%igen TFA-Lösung in feuchtem Dichlormethan gerührt und anschließend abgesaugt. Die Abspaltlösung wurde daraufhin mit pH7-Puffer aufgearbeitet. Auch hier konnten nach chiraler GC-Analytik der organischen Phase die gewünschten Produkte **72** und **73** nachgewiesen werden. Die besten asymmetrischen Induktionen wurden wiederum mit dem acyclischen Produkt **72** erzielt (73 und 64 %). Die Ergebnisse für die cyclische Verbindung **73** lagen mit 56 und 54 % schon deutlich unter diesen Ausbeuten. Unter analogen Abspaltungsbedingungen lagen bei *Köbberling* das 4-Methylheptan-3-on **72** mit einem *ee*-Wert von 67 % und einer Reinheit von 77 % vor, während das Methylcyclohexanon **73** bei einer Reinheit von 86 % nur eine optische Ausbeute von 37 % aufwies.^[240]

Tab. 11: Reinheiten und *ee*-Werte der alkylierten Ketone.^a

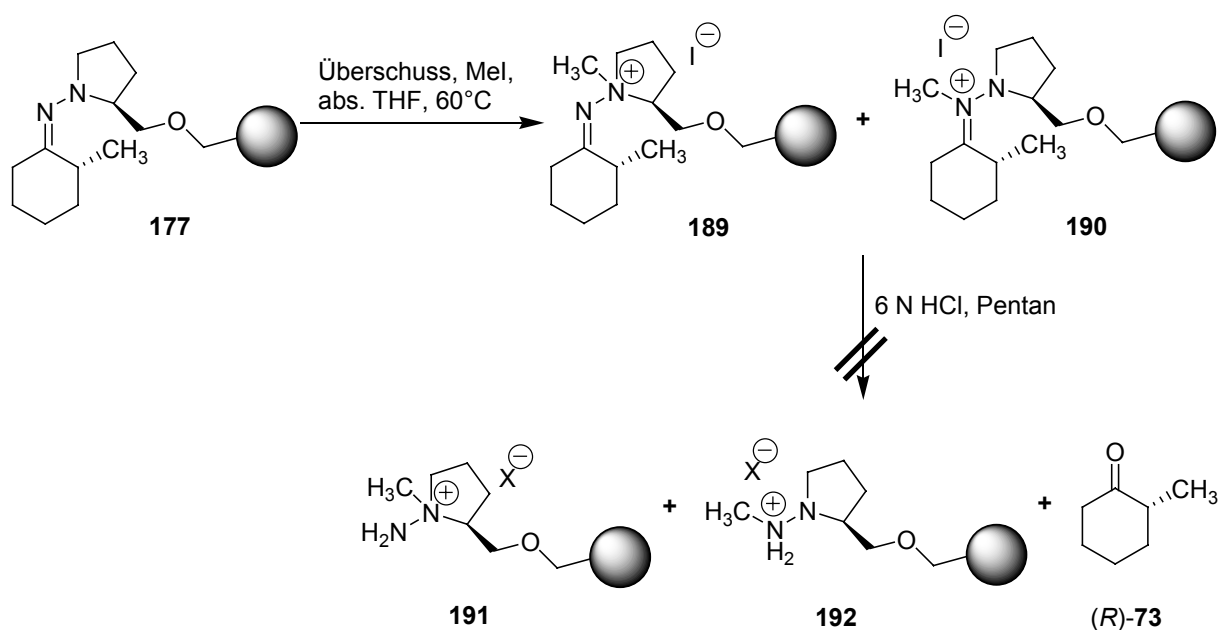
Harz	Keton	Ozonolyse		TFA-Spaltung	
		<i>ee</i> -Wert [%]	Reinheit [%]	<i>ee</i> -Wert [%]	Reinheit [%]
176	(S)- 72	66	76	73	52
178	(R)- 72	62	74	64	69
177	(R)- 73	61	69	56	70
179	(S)- 73	58	67	54	65

a: Bestimmt mittels chiraler GC-Analytik an β -Cyclodextrin-belegter Kapillarsäule

Sowohl die Reinheit der Produkte als auch die optische Ausbeute schwanken bei beiden Abspaltungsvarianten. Die Reinheit der Ketone ist nach der TFA-Abspaltung etwas geringer als bei der Ozonolyse, was durch zusätzliche Reagenzien beim Aufreinigungsschritt zu erklären ist. Ein leichter Trend zu etwas geringeren Enantiomerenüberschüssen ist hingegen bei der Verwendung des bicyclischen

Auxiliars zu beobachten, obwohl die Ergebnisse noch im Fehlerbereich liegen (siehe Tabelle 11). Die Gesamtrohausbeuten lagen bei den Endprodukten zwischen 36 und 68 mg, wobei die kleineren Mengen naturgemäß stärker verunreinigt waren. Daher wurde vorläufig auf eine chromatografische Aufreinigung verzichtet.

Neben den beiden gut durchführbaren und reproduzierbaren Abspaltungsmethoden bot sich auch die Spaltung mit Methyljodid über das Hydrzoniumiodid als weitere Methode an.^[14, 15, 17] Durch einen Überschuss an Methyljodid werden die beiden Hydrzoniumiodide gebildet, die bei saurer Hydrolyse in die Carbonylverbindung und die Salze gespalten werden. In Lösung erfolgt dies ohne Racemisierung, da das chirale Produkt in die säurefreie, organische Phase übergehen kann. Die Durchführung an der Festphase bietet zwar den Vorteil einer zusätzlichen Aufreinigung, da die entstehenden Salze polymergebunden sind, das Auxiliar ist jedoch einer Wiederverwendung nicht mehr zugänglich.



Schema 57: MeI-Spaltung des polymergebundenen Cyclohexanonhydrazons.

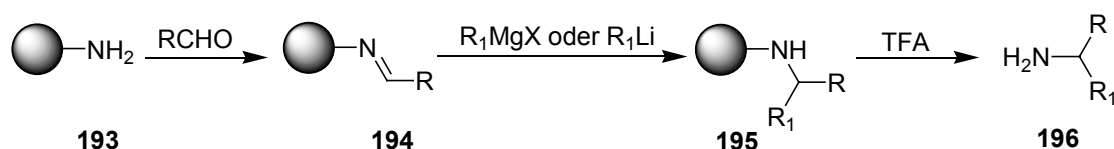
Zur Reaktion wurden die in abs. THF gequollenen Hydrzonharze 12 Stunden mit einem Überschuss an Methyljodid erhitzt. Anschließend wurde das Polymer abgesaugt und in einem Zweiphasensystem aus Pentan/3 N HCl über Nacht gerührt. Nach Abtrennung des Harzes und Entfernen des Lösemittels konnten bei diesem Spaltungsversuch die alkylierten Hydrazone (S)-4-Methylheptan-3-on (S)-72 und (R)-

2-Methylcyclohexanon (*R*)-**73** bzw. deren Enantiomere nicht nachgewiesen werden. Dies könnte vor allem an den Reaktionsbedingungen im zweiten Schritt liegen. Sowohl in Wasser als auch in Pentan quillt das Polystyrol nicht und somit ist eine optimale Diffusion der Reaktionspartner nicht gegeben. Der Wechsel von Pentan auf Dichlormethan als gut quellbares Lösemittel lieferte allerdings auch nicht die erwünschten Produkte. Auf weitere Optimierungsversuche wurde an dieser Stelle verzichtet.

Somit konnten sowohl durch die Ozonolyse als auch durch TFA-Abspaltung die gewünschten α -alkylierten Ketone in guten Enantiomerenreinheiten gewonnen werden. Die saure Hydrolyse der immobilisierten Hydrazone über das Hydrazoniumiodid gelang jedoch nicht.

3.19 Polymerunterstützte asymmetrische 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung

Auf dem Gebiet der Festphasensynthese sind bisher nur wenige enantioselektive Synthesen von α -chiralen Aminen veröffentlicht, die polymergebundene Katalysatoren oder Auxiliare verwenden. So beschreibt *Soai* die enantioselektive Addition von Dialkylzinkverbindungen an die C-N-Doppelbindung von *N*-Diphenylphosphinyliminen unter Verwendung eines polystyrolgebundenen *N,N*-Dialkylnorephedrins als Katalysator.^[249, 250] *Itsuno et al.* berichten von der Herstellung eines polymergebundenen, chiralen Allylboronreagenzes, das zur enantioselektiven Allylierung von *N*-(Trimethylsilyl)-benzaldehydimin eingesetzt wurde.^[251] Die gleiche Gruppe stellte chirale Imine an einem löslichen Polymer her und führte an diesen diastereoselektive Allylierungen unter *Umani-Ronchi-Savoia*-Bedingungen durch.^[252] Bisher wurden erst drei Arbeiten zur 1,2-Addition an Hydrazone an der Festphase veröffentlicht. *Katritzky et al.* setzten aromatische Aldehyde mit einem Rink-Harz **193** zu den gebundenen Aldiminen **194** um. Reaktion mit Grignard-Reagenzien bzw. Lithiumreagenzien und anschließende Abspaltung mit TFA lieferte die freien Amine **196** in 45-100 % Ausbeute.^[253]

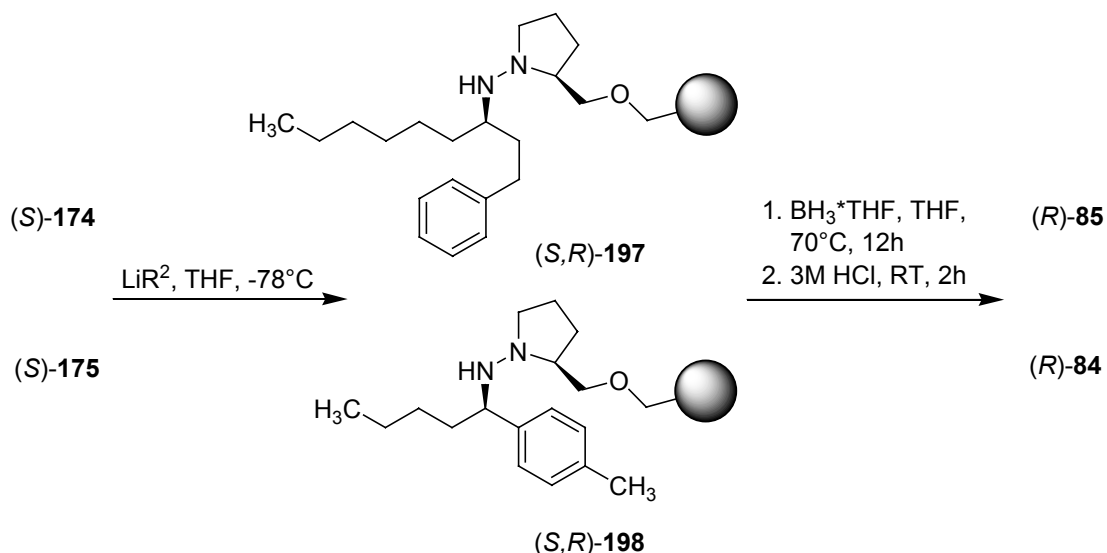


Schema 62: 1,2-Addition an ein polymergebundenes Aldimin nach *Katritzky*.

Enders et al. setzten ein neues Hydrazin-Harz **201** ebenso in der 1,2-Addition ein. Nach Bildung der Hydrazone und Addition der Lithiumorganyle wurden die Amine mittels $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplex abgespalten und anschließend als stabile Säureamide isoliert, wobei Ausbeuten zwischen 21-65 % erhalten wurden.^[237]

Die asymmetrische 1,2-Addition gelang *Enders et al.* auch mit einem polymergebundenen SAMP-Analogon **204** ausgehend von (4*R*,2*S*)-Hydroxyprolin bzw. einem RAMP-Analogon **207** ausgehend von (*R*)-*N,N*-Dibenzylleucinol (zur Synthese der Harze siehe auch Kapitel 3.20). Die chiralen Amine wurden dort in chemischen Ausbeuten von 21-51 % und *ee*-Werten zwischen 50 und 86 % erhalten.^[236, 238]

Basierend auf diesen Arbeiten sollten ausgehend von den chiralen Hydrazonen **174** und **175** mittels 1,2-Addition zuerst die substituierten Hydrazine **197** und **198** synthetisiert werden, um anschließend die freien Amine vom Harz abzuspalten.



Schema 59: Synthese chiraler Amine über das polymergebundene SAMP-Derivat.

Die benötigten Hydrazone **174** und **175** wurden durch 3-tägiges Rühren des Hydrazinharzes mit 40 Äquivalenten Aldehyd in abs. THF bei RT erhalten. Die stereoselektive Addition an die polymergebundenen Hydrazone wurde darauf durch Umsetzung mit den Lithiumorganylen (7 Äquivalente) in THF bei -100°C versucht. Diese Reaktionsbedingungen entsprachen annähernd denen aus der Lösungsschemie, wobei hier sowohl mit einem hohen Überschuss an Aldehyd als auch an Lithiumorganyl gearbeitet wurde. Zur Freisetzung der Amine wurde in Lösung auf die Hydrogenolyse an 10% Pd-C zurückgegriffen. Im Hinblick auf eine spätere Zurückgewinnung des chiralen Reagenz wurde die Spaltung mit $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ -Komplex als alternative Methode durchgeführt. Dazu wurde das Harz in THF gequollen und mit 20 Äquivalenten $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ -Komplex unter Rückfluss erhitzt. Nach saurer Hydrolyse der entstandenen Boranverbindungen und basischer Aufarbeitung wurden 79 mg des chiralen Amins (*R*)-**85** und 50 mg (*R*)-**84** erhalten. Die Beladung des Hydrazin-Harzes betrug nach der Fmoc-Methode ~ 0.65 mmol/g Harz. Ausgehend von 1 g Harz mit einer Beladung von 0.65 mmol/g ergibt sich eine Ausbeute von 55 % für (*R*)-**85** bzw. 44 % für (*R*)-**84**.

Die Amine wurden anders als in den Literaturberichten zur Charakterisierung nicht mit Benzoylchlorid zu den Säureamiden umgesetzt.^[238] Vielmehr wurden die Camphansäurederivate synthetisiert, um sofort die Enantiomerenüberschüsse über die Säureamide **93** und **94** bestimmen zu können. Für das (*R*)-1-Phenethylheptylamin **85** wurde so ein Enantiomerenüberschuss von 82 % und für (*R*)-1-*p*-Tolylpentylamin **84** ein Enantiomerenüberschuss von 79 % festgestellt.

Enders et al. isolierten die beiden Amine als Benzylamide mit Ausbeuten von 48 bzw. 47 %.^[237] Im Vergleich dazu konnten *Katritzky et al.* das (*R*)-1-*p*-Tolylpentylamin **85** bei der nucleophilen Addition an das Aldimin **194** mit 64 % Ausbeute erhalten.^[253] Die asymmetrische Addition an die Hydrazone der Hydrazine **204** und **207** lieferte (*R*)-1-Phenethylheptylamin **85** in 43 % Ausbeute und einem ee-Wert von 83 % bzw. (*R*)-1-*p*-Tolylpentylamin **84** in 31 % Ausbeute und einem ee-Wert von 66 %.^[238]

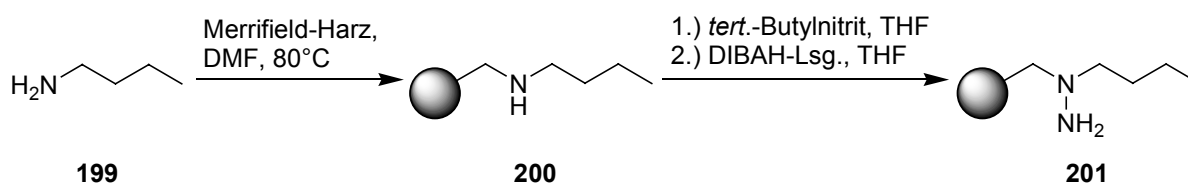
Das synthetisierte Hydrazin-Harz konnte in der asymmetrischen 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung der Hydrazone eingesetzt werden, was an zwei Beispielen gezeigt wurde. Die hier erhaltenen chemischen und optischen Ausbeuten sind wie gezeigt vergleichbar mit den Literaturwerten für diese Reaktion an der Festphase. Interessanterweise sind die chemischen Ausbeuten der polymerunterstützten 1,2-Addition ähnlich den Ergebnissen, die bei der asymmetrischen 1,2-Addition in

homogener Lösung erzielt wurden. Die asymmetrische Induktion liegt mit 82 bzw. 79 % jedoch deutlich unter den Ergebnissen (88-93 %) der Chemie in homogener Lösung (siehe Kapitel 3.11).

3.20 Neue festphasengebundene Hydrazine

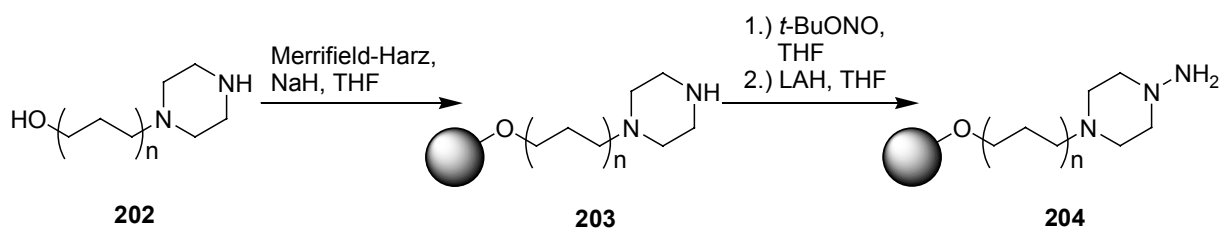
Neben den hier vorgestellten polymergebundenen Hydrazinen veröffentlichten *Enders et al.* während der Anfertigung dieser Arbeit auch verschiedene andere Hydrazine am polymeren Träger.

Ausgehend von *n*-Butylamin **199** kuppelte die Arbeitsgruppe dieses im ersten Schritt an Merrifield-Harz. Der weitere Aufbau des Hydrazin-Harzes **201** erfolgte analog der SAMP-Synthese, sprich Nitrosamierung mit *tert.*-Butylnitrit und anschließende Reduktion durch DIBAH-Lösung.^[237] Dabei wurde auf ein Verfahren von *Moore et al.* zurückgegriffen, die auf der Basis von *n*-Propylamin einen Triazen-Linker aufgebaut hatten.^[137]



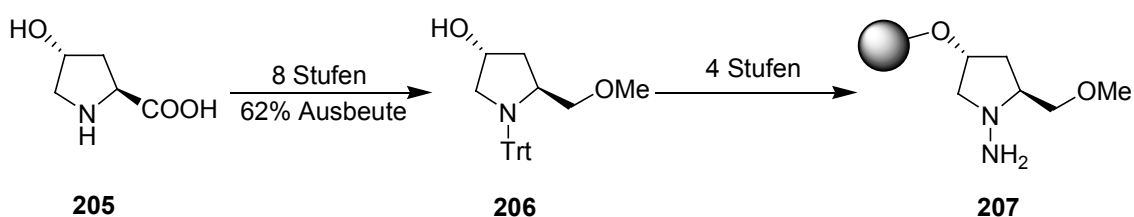
Schema 60: Polymergebundenes Hydrazin auf der Basis von *n*-Butylamin.

Daneben berichteten *Lazny et al.* vom Aufbau eines Hydrazin-Linkers **204** ausgehend von dem alkyltierten Piperazin **202**. Anknüpfung an das Merrifield-Polymer und die weitere Synthese entsprachen im Prinzip den in dieser Arbeit berücksichtigten Reaktionsbedingungen.^[239] Dieses Harz war zur α -Alkylierung von Hydrazonen verwendet worden, wobei naturgemäß nur racemisches Material zu erhalten war.



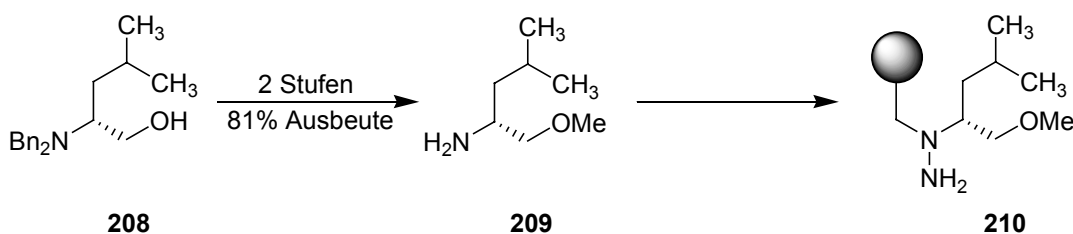
Schema 61: Hydrazin-Linker auf der Basis von Piperazin.

Neben diesem achiralen Hydrazin-Harz konnten *Enders et al.* auch ein festphasengebundenes SAMP-Analogon **207** entwickeln. Dabei starteten sie entsprechend der unter Kapitel 3 alternativ diskutierten Synthesestrategie von *trans*-4-(*S*)-Hydroxyprolin **205**. Über 8 Stufen wurde das (2*S*, 4*R*)-4-Hydroxy-2-methoxymethyl-1-tritylpyrrolidin **206** erhalten, welches mit Merrifield-Harz gekuppelt wurde. Nach Entschützen erfolgten die weiteren Transformationen analog der SAMP-Synthese.^[238, 240]



Schema 62: Fixiertes SAMP-Analogon auf der Basis von *trans*-4-Hydroxyprolin.

Als Alternative für ein polymergebundenes RAMP griff die Arbeitsgruppe auf *N,N*-Dibenzylleucinol **208** zurück und synthetisierte so das trägerfixierte (*R*)-Hydrazin **210**.^[238]



Schema 63: Chirales Auxiliar auf der Basis von (*R*)-Leucin.

Alle Auxiliare konnten erfolgreich zu Hydrazonen umgewandelt werden. Während das achirale Hydrazin **201** nur in einer 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung eingesetzt wurde, bewährten sich die beiden chiralen Auxiliare **207** und **210** ebenso in der asymmetrischen α -Alkylierung. Das SAMP-Analogon **207** wurde von *Köbberling* zum Aufbau einer Bibliothek von α -alkylierten Ketonen verwendet.^[240]

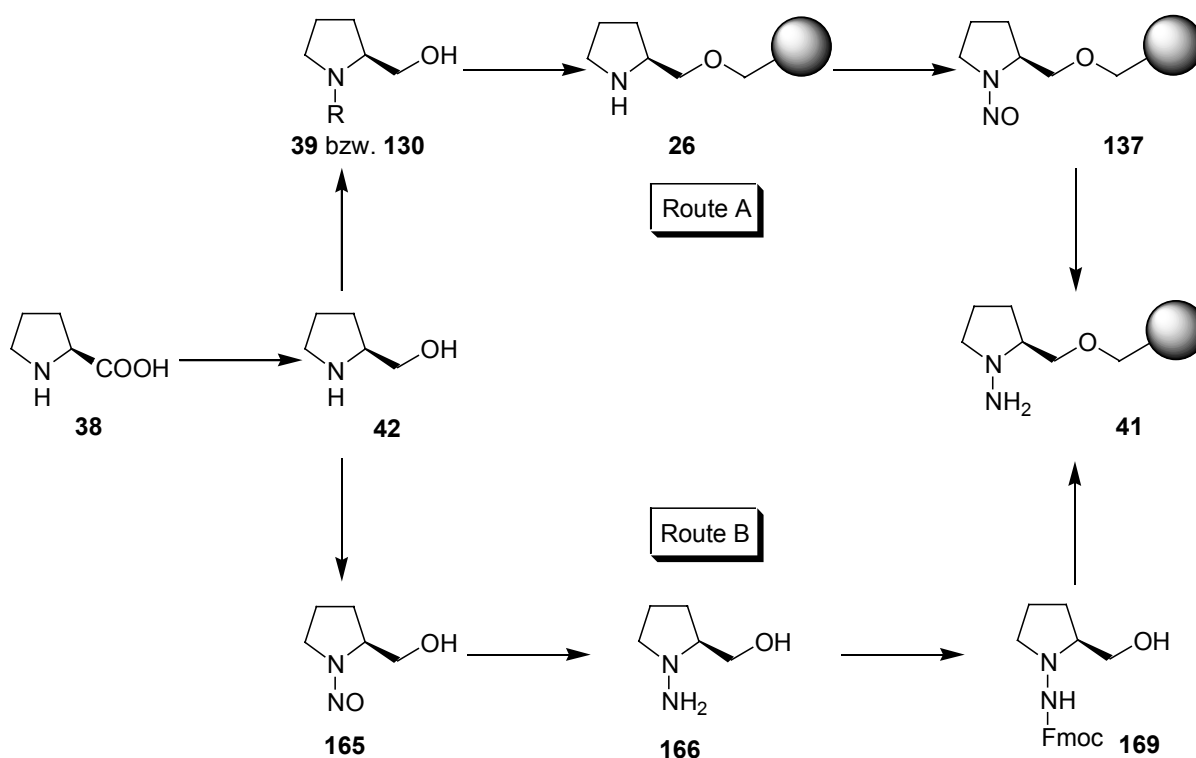
Generell greifen alle Synthesen dieser neuen Hydrazin-Harze dieselbe Strategie zum Aufbau der Hydrazine am Harz auf und unterscheiden sich nicht merklich von der in

dieser Arbeit verwendeten Methode. Auch die erzielten chemischen Ausbeuten, Reinheiten und Enantiomerenüberschüsse sind im Falle der 1,2-Addition ähnlich und bei der Alkylierungsreaktion nur leicht geringer.

4 Zusammenfassung

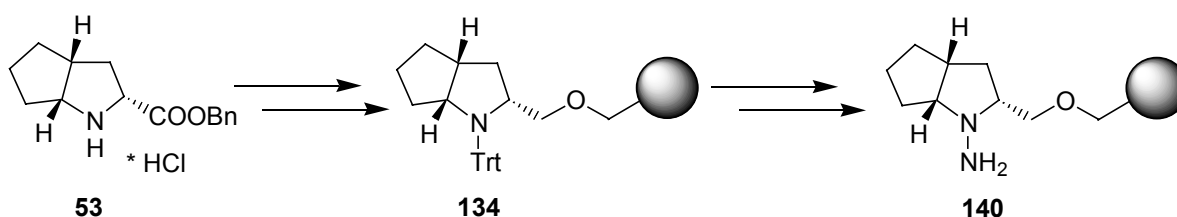
Das primäre Ziel dieser Arbeit bestand in der Synthese eines polymergebundenen SAMP-Analogons für den Einsatz zur asymmetrischen Synthese an der Festphase. Das chirale Reagenz sollte dabei stufenweise am Harz aufgebaut werden. Das Anwendungsspektrum dieses gebundenen Auxiliars sollte daraufhin in verschiedenen Reaktionen getestet und mit entsprechenden Reaktionen in Lösung verglichen werden.

Die verwendete Syntheseroute startete mit (S)-Prolin **38** als Ausgangsverbindung, das zum Aminoalkohol **42** reduziert wurde. Nach der Einführung diverser Schutzgruppen für die Aminofunktionalität diente die Hydroxyfunktion als Linker für den polymeren Träger, hier Merrifield-Harz. Die Versuche zur Spaltung der Schutzgruppen zeigten, dass die sonst übliche Formylgruppe am Harz nicht vollständig abspaltbar war, während sowohl die Boc- als auch die Tritylgruppe mit TFA gut entfernt werden konnten.



Schema 64: Syntheserouten zur Herstellung des Hydrazin-Harzes **41**.

Das erhaltene polymergebundene Amin **26** wurde zum Nitrosamin **137** und anschließend erfolgreich zum Hydrazin **41** umgesetzt (Schema 64, Route A). Als gute Alternative zum Aufbau des Auxiliars am Harz bot sich die Synthese des Hydrazins in Lösung zur abschließenden Kupplung ans Harz an (Schema 64, Route B). Wiederum ausgehend von (S)-Prolin **38** bzw. (S)-Prolinol **42** erfolgte die Nitrosierung und daraufhin die Reduktion zum Hydrazin **166**. Unter Anwendung derselben Schutzgruppentechnik konnte das Hydrazin-Harz ebenso über diese Synthesestrategie erfolgreich hergestellt werden, wobei die Beladung sogar leicht höher war als beim Aufbau des Reagenz am Harz.



Schema 65: Synthese eines polymergebundenen RAMP-Analogons **140**.

Ausgehend von der nicht natürlich vorkommenden Aminosäure (*all-R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäurebenzylesterhydrochlorid **53**, einem Abfallprodukt bei der Synthese des Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Inhibitors Ramipril, konnte unter Verwendung der Route A auch ein Analogon für das (*R*)-Enantiomer am Harz aufgebaut werden.

Zum Vergleich wurden für die Chemie in Lösung neben SAMP verschiedene andere in der Seitenkette modifizierte Auxiliare synthetisiert. Ebenso konnten Analoga für RAMP ausgehend von der Aminosäure **53** hergestellt werden (Abb. 24).

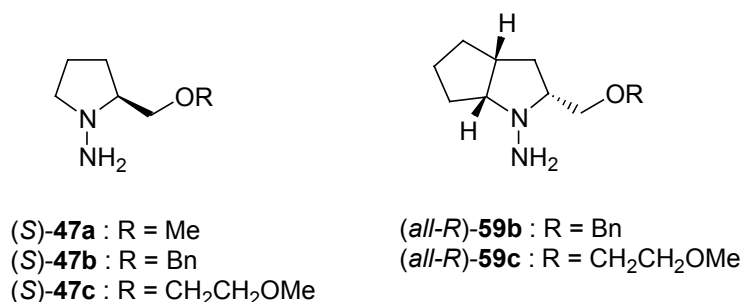
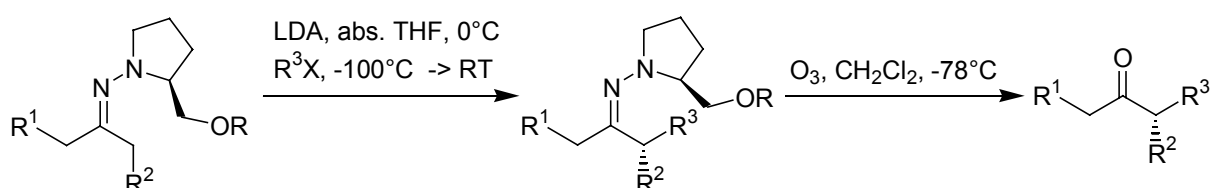


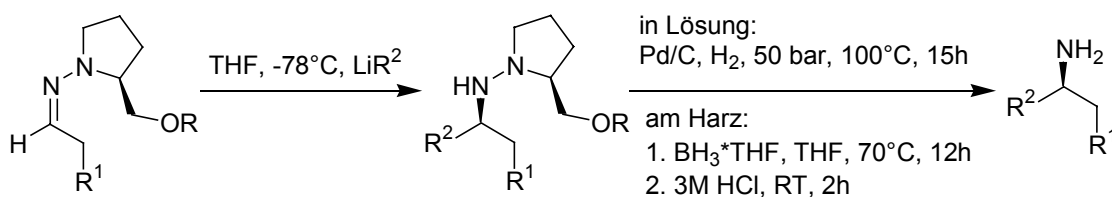
Abb. 24: Synthetisierte chirale Auxiliare für die Lösungschemie.

Die Einsatzmöglichkeit der Hydrazin-Harze wurde daraufhin in der asymmetrischen α -Alkylierung von Ketonen getestet und mit den Ergebnissen derselben Reaktion in Lösung verglichen. Dazu wurden im ersten Schritt die Hydrazone von Pentan-3-on und Cyclohexanon synthetisiert, diese asymmetrisch alkyliert und vom chiralen Reagenz abgespalten. Während in Lösung gute Ergebnisse erzielt wurden, die im Wesentlichen bekannten Literaturangaben entsprachen, konnte auch die asymmetrische Alkylierung am Harz erfolgreich durchgeführt werden, wobei leicht niedrigere ee-Werte erreicht wurden. Hierbei konnte neben der Ozonolyse auch eine TFA-Abspaltung eingesetzt werden.



Schema 66: Allgemeine Sequenz zur asymmetrischen α -Alkylierung.

Daraufhin wurde das SAMP-analoge Harz zur asymmetrischen 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung eingesetzt. Nach bewährtem Verfahren wurden die Hydrazone von 4-Methylbenzaldehyd und 3-Phenylpropionaldehyd hergestellt und diese konnten daraufhin mit Lithiumorganylen zu den entsprechenden Hydrazinen umgesetzt werden.



Schema 67: Allgemeines Vorgehen zur asymmetrischen 1,2-Addition.

Die anschließende reduktive Spaltung der Hydrazine erfolgte in Lösung an Pd-C und H_2 , wobei die Amine anschließend zwar nur in zufriedenstellenden chemischen Ausbeuten vorlagen, jedoch mit ee-Werten $> 92\%$. Die Spaltung von der Festphase wurde mit $BH_3 \cdot THF$ und anschließender saurer Aufarbeitung durchgeführt. Die Enantiomerenüberschüsse bei der Festphasensynthese lagen mit 83 bzw. 79 % zwar

deutlich unter denen aus der Lösungsschemie, jedoch konnte gezeigt werden, dass sich die Hydrazin-Harze für die asymmetrische 1,2-Addition eignen.

Neben der Synthese der Hydrazin-Harze und deren Einsatz war die Etablierung der Analytik für die einzelnen Stufen am polymeren Träger eine weitere Herausforderung. Als qualitative Nachweismethode wurde hierbei auf Farbttests und die FT-IR-Spektroskopie zurückgegriffen. So konnten sowohl mit Hilfe des Chloranil-Tests als auch des Isatin-Tests die Anwesenheit der freien Aminofunktion und deren Umsetzung zum Nitrosamin nachgewiesen werden. Da in den einzelnen Synthesestufen des polymergebundenen Auxiliars nur wenige funktionelle Gruppen vorhanden waren, die charakteristische Banden im FT-IR-Spektrum lieferten, war diese Methode problematisch. Außer für die Fmoc-, Boc- und formylgeschützte Verbindung konnte nur noch für das Hydrazin eine charakteristische Bande im IR-Spektrum zugewiesen werden. Eine weitverbreitete Analytikmethode für die Festphasensynthese ist die Aufnahme von MAS- und Gelphasen-NMR-Spektren. Trotz intensiver Versuche zeigten die aufgenommen Spektren sehr breite oder keine Signale, wodurch diese weniger aussagekräftig bzw. nicht interpretierbar waren.

Für die Bestimmung der Beladung des Harzes wurden das Amin und auch das Hydrazin mit der Fmoc-Gruppe derivatisiert. Die Abspaltung dieser Gruppe mit Piperidin und gleichzeitige UV-spektroskopische Messung des entstehenden Fluorens lieferten die Beladungen der Harze. Zwar wird für diese Methode ein zusätzlicher Derivatisierungsschritt benötigt, doch handelt es sich hierbei um ein vergleichsweise einfach durchführbares Nachweisverfahren. Zwar schwankten die Meßwerte anfangs stark, doch ließ sich dies durch Abfiltrieren des Polymers beheben, so dass reproduzierbare Meßwerte erhalten wurden.

Als weitere quantitative Nachweismethode wird auch die C,H,N-Analyse verwendet, bei der die Beladung über den Stickstoffgehalt bestimmt wird. Anhand der ermittelten Daten ließ sich nur eine tendenzielle Zu- oder Abnahme des Stickstoffgehaltes ablesen, jedoch keine Beladung quantitativ bestimmen. Daher wurde auf weitere Untersuchungen verzichtet.

Der erfolgreiche Einsatz des polymergebundenen Auxiliars in der asymmetrischen Festphasensynthese zeigte, dass die im Prolinol vorhandene Seitenkette mit der Hydroxyfunktion als Linker ausreicht. Darüberhinaus wurden, nicht zuletzt im Hinblick

auf andere Harze oder Anwendungsgebiete, auch noch weitere Linker mit einem Spacer in das Ausgangsmolekül eingeführt.

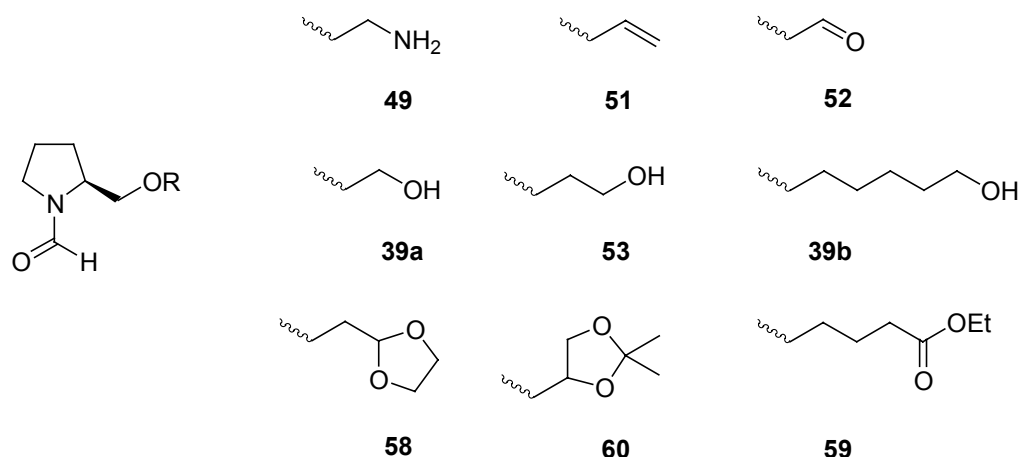


Abb. 25: Alternative Linker zur Anbindung an die Festphase.

Neben Alkohol- (**39a**, **39b** und **53**) und Amin-Linkern (**49**) wurde die Seitenkette auch mit verschiedenen anderen Funktionalitäten, wie z.B. Allyl-, Aldehyd- oder Esterfunktion, so modifiziert, dass ein breites Spektrum von möglichen Linkern zur Verfügung steht. Eine Reaktionskontrolle durch Abspaltung von Zwischenprodukten wäre durchaus denkbar. Einige dieser Gruppen eignen sich auch für weitere Anwendungsbereiche. So ließe sich beispielsweise die Allylverbindung **51** über eine 1,3-dipolare Cycloaddition in Isoxazoline überführen. Denkbar wäre auch die Synthese von Glycopeptiden über eine repetitive Sequenz aus Ozonolyse und Allylierung.

Es steht somit eine gut durchführbare Synthese zum Aufbau eines chiralen polymergebundenen Auxiliars zur Verfügung. Dabei konnten die einzelnen Syntheseschritte ohne großen Optimierungsaufwand aus der Chemie in homogener Lösung übernommen werden. Im Vergleich zu anderen Synthesestrategien (siehe Kapitel 3.20) kann hier von der natürlich vorkommenden und kostengünstigen Aminosäure (S)-Prolin ausgegangen werden. So ist beispielsweise das von *Enders et al.* verwendete (S)-4-*trans*-Hydroxyprolin 3.5 mal so teuer wie (S)-Prolin.^[222] Auch für das RAMP-Analogon konnte auf eine preiswerte Ausgangsverbindung zurückgegriffen werden. Der verwendete (R,R,R)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-

carbonsäureester fällt als Abfallprodukt in der chemischen Industrie an und verursacht somit keine Kosten.

Die erfolgreich durchgeführte α -Alkylierung und 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung belegen das breite Anwendungsspektrum der synthetisierten trägerfixierten Auxiliare, womit der Weg für weitere aus der SAMP-Chemie bekannte Reaktionen offen ist. Eine Einsatzmöglichkeit dieser Hydrazin-Harze ist in der kombinatorischen Chemie zu sehen. Über Automatisierung (Syntheseroboter) könnten ganze Substanzbibliotheken von z.B. alkylierten Ketonen bzw. Aldehyden und Aminen synthetisiert werden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Chemikalien und Lösemittel

Die Chemikalien wurden entweder über den Chemikalienhandel bezogen oder vom Arbeitskreis gestellt. Vor Gebrauch wurden die Verbindungen auf ihre Reinheit überprüft und gegebenenfalls destilliert bzw. umkristallisiert.

Die Lösemittel wurden nach Standardverfahren getrocknet, destilliert oder absolutiert. Anschließend wurden sie je nach Bedarf unter Schutzgas aufbewahrt.

5.2 Geräte

NMR-Spektroskopie

^1H -NMR:	300 MHz, Bruker AC-300
	300 MHz, Bruker ARX-300
	500 MHz, Bruker AVANCE 500
^{13}C -NMR:	75 MHz, Bruker AC-300
	75 MHz, Bruker ARX-300
	125 MHz, Bruker AVANCE 500

Als interner Standard wird für die Messungen in deuteriertem Chloroform Tetramethylsilan (TMS) verwendet. Bei der Angabe der Multiplizität stehen s für Singulett, d für Dublett, t für Triplett, q für Quartett, p für Pentett, h für Heptett, m allgemein für Multiplett und kb für komplexer Bereich. Die Kopplungskonstanten J werden in Hertz (Hz) angegeben. Die ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -entkoppelt. Die Zuordnung der Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum erfolgt durch Inkrementenberechnung, Vergleichsspektren, Literaturdaten sowie 2D-NMR-Experimenten (COSY).

Gaschromatografie

Gerät: Shimadzu GC-17A

Säule: FS-CYCLODEX beta –I/P
Länge 25 m
ID: 0.25 mm
AD:0.38 mm

IR-Spektroskopie

Perkin-Elmer Paragon 1000 PC

Massenspektroskopie

Elektronenstoßionisation (EI): Esquire LC, Fa. Bruker

Elementaranalyse

Vario EL III, Fa. Elementar

UV/VIS-Spektroskopie

Pharmacia LKB * Ultraspec Plus Spektrophotometer

Ozonisator

Ozon-Generator Modell 502, Fa. Fischer

Säulenchromatografie

Kieselgel 60, Korngröße 40-63 μm , Fa. Merck (Über- und Normaldruck)

Kieselgel 60, Korngröße 63-200 μm , Fa. Merck (Normaldruck)

Dünnschichtchromatografie

DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm), Fa. Merck

Die Detektion erfolgt standardmäßig durch Benetzen mit

- PME-Reagenz (10 g Phosphormolybdänsäure-Monohydrat, 100 mL Ethanol) oder
- Anisaldehydreagenz (200 mL Ethanol, 5.5 mL Anisaldehyd, 7.5 mL konz. Schwefelsäure, 2.2 mL Essigsäure)

und anschließend Erhitzen bzw. durch UV-Detektion bei $\lambda = 254 \text{ nm}$.

5.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Synthesen in Lösung

5.3.1 AAV1: Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid

1.5 Äquivalente Lithiumaluminiumhydrid (LAH) werden unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren zu absolutem THF (2 L pro mol) gegeben und ca. 15 min unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wird die Heizquelle entfernt und 1 Äquivalent der Aminosäure in kleinen Portionen langsam zu der Suspension gegeben. Vor jeder neuen Zugabe sollte die heftige Reaktion abgeklungen sein! Nach vollständiger Zugabe wird der Reaktionsansatz 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Hydrolyse wird der Reaktionsansatz auf RT Raumtemperatur (RT) abgekühlt und eine 20%ige KOH-Lösung (0.5 Äquivalente) langsam zugetropft. Anschließend wird wiederum ca. 1 h zum Rückfluss erhitzt, der Niederschlag warm abgesaugt und noch dreimal mit Diethylether aufgekocht. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer bei 40°C und verminderten Druck eingeeengt. Die Reduktion des Nitrosamins erfolgt analog, wobei dieses langsam zugetropft wird.

Anm.: Bei größeren Ansätzen empfiehlt sich ein Rührmotor und Intensivkühler (heftige Reaktion!)

5.3.2 AAV2: Einführung der Formamid-Schutzgruppe

Zu 1 Äquivalent Aminoalkohol werden bei 0°C unter Rühren langsam 1.3 Äquivalente Ameisensäuremethylester zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz 1 h bei 0°C und über Nacht bei RT weitergerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer bei 40°C und verminderten Druck eingeeengt (hierbei verfärbt sie sich grün) und danach in Dichlormethan aufgenommen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösemittel abdestilliert.

5.3.3 AAV3: O-Alkylierung

Unter Feuchtigkeitsausschluss werden 1.1 Äquivalente Natriumhydrid in absolutem THF (50 mL pro 10 mmol) ca. 15 min unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird kurz abgekühlt, 1 Äquivalent des Alkohols langsam unter Rühren zugetropft und die Lösung erneut ca. 15 min unter Rückfluss erhitzt. Nach kurzem Abkühlen werden 1.05 Äquivalente des entsprechenden Bromids bzw. des Tosylats langsam zugetropft und anschließend 4-5 h bei 65°C erhitzt. Das Lösemittel wird bei 40°C am Rotationsverdampfer einrotiert und der Rückstand in ges. NaCl-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel bei 40°C im Vakuum eingengt.

5.3.4 AAV4: Spaltung der Formamid-Schutzgruppe

Zu dem geschützten Amin wird wässrige 20%ige KOH-Lösung (10 mL KOH-Lösung pro 5 mmol Amin) gegeben und bei RT über Nacht stark gerührt. Wenn nötig kann auch noch das gleiche Volumen Ethanol als Phasenvermittler hinzugegeben werden. Hierauf wird der Reaktionsansatz mit K₂CO₃ gesättigt, abgesaugt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die etherische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wird der Ether am Rotationsverdampfer abdestilliert.

5.3.5 AAV5: Nitrosierung der Aminofunktion

Zu einem Äquivalent des Amins in absolutem THF (20 mL pro 10 mmol) werden unter Rühren 3 Äquivalente *tert.*-Butylnitrit zügig zugegeben. Die Lösung wird 4-5 h bei 70°C erhitzt. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle) wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingengt und mit Dichlormethan versetzt. Die organische Phase wird mehrmals mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 40°C im Vakuum eingengt.

5.3.6 AAV6: N-Alkylierung

1 Äquivalent Amin, 1.1 Äquivalente Allylbromid, 2.5 Äquivalente K_2CO_3 und DMF (20 mL pro 10 mmol Amin) werden über Nacht bei RT kräftig gerührt. Anschließend wird Wasser hinzugefügt (doppeltes Volumen), zweimal mit Essigester extrahiert, die organische Phase einmal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wird bei 40°C am Rotationsverdampfer abdestilliert.

5.3.7 AAV7 : Einführung der Trityl-Schutzgruppe

1 Äquivalent Alkohol und 1.05 Äquivalente Triethylamin werden in absolutem Dichlormethan (4 mL pro mmol) auf 0°C mittels Eis/Kochsalz Bad gekühlt. 1.05 Äquivalente Triphenylmethylchlorid, gelöst in möglichst wenig absolutem Dichlormethan, werden langsam unter Rühren zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird der Reaktionsansatz über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird einmal mit ges. NaCl-Lösung/Wasser (1:1) und anschließend zweimal mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer bei 40°C unter verminderten Druck abdestilliert.

5.3.8 AAV8: Einführung der TBDMS-Schutzgruppe

1 Äquivalent des Alkohols und 2.4 Äquivalente Imidazol werden in absolutem DMF gelöst, auf 0°C gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit in möglichst wenig absolutem DMF gelöstem *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid (1.1 Äquivalente) versetzt. Nach 3-4 stündigem Rühren wird die Reaktionslösung in das gleiche Volumenteil Wasser gegossen und mehrmals mit Petrolether/Diethylether (1:1) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird bei 40°C im Vakuum eingeeengt.

5.3.9 AAV9: Einführung der TMS-Schutzgruppe

1 Äquivalent des Alkohols und 1.1 Äquivalente Triethylamin werden in absolutem Dichlormethan (5 mL pro mmol) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zu der gekühlten Lösung werden 1.1 Äquivalente Trimethylsilylchlorid unter Rühren zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei RT wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung/Wasser (1:1) und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wird bei 40°C im Vakuum eingeeengt.

5.3.10 AAV10: Einführung der Fmoc-Schutzgruppe

1 Äquivalent des Amins und 2.4 Äquivalente Na₂CO₃ werden in einem Wasser/Diethylether-Gemisch (Verhältnis 1:1, 15 mL pro mmol Amin) unter Rühren auf 0°C gekühlt, mit 1.2 Äquivalenten Fmoc-Cl versetzt, 1 h bei 0°C und anschließend 1 h bei RT kräftig gerührt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel bei 40°C im Vakuum eingeeengt.

Bei der Aminosäure als Edukt werden nach Reaktionsende die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit Ether extrahiert und anschließend mit 2 N HCl auf pH 2 gebracht. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, die wässrige Phase mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Abschließend wird das Lösemittel abdestilliert.

5.3.11 AAV11: Einführung der Tosyl-Schutzgruppe

1 Äquivalent Alkohol und 1.05 Äquivalente Triethylamin werden in absolutem Dichlormethan (20 mL pro 10 mmol) auf 0°C gekühlt. Zu der gerührten Lösung werden 1.05 Äquivalente *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (Tosylchlorid) gelöst in absolutem Dichlormethan zugetropft, und nach beendeter Zugabe wird die Lösung einige Stunden bei RT gerührt. Es wird zweimal mit verdünnter wässriger HCl-Lösung und anschließend zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die

organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel bei 40°C im Vakuum eingengt.

5.3.12 AAV12: Einführung der Boc-Schutzgruppe

Unter kräftigem Rühren wird zu 1 Äquivalent Amin in 1 M NaOH-Lösung und CH_2Cl_2 (jeweils 10 mL auf 10 mmol) 1 Äquivalent Di-*tert.*-butyldicarbonat (Boc-Anhydrid) langsam zugetropft und bei RT 12 h gerührt. Nach Reaktionsende werden die Phasen getrennt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer eingengt.

5.3.13 AAV13: Bildung der Hydrazone

Unter Schutzgas werden zu 1 Äquivalent des Hydrazins 1.02 Äquivalente des Ketons langsam zugetropft (bei Aldehyden bei 0°C) und anschließend 10-12 h bei 60°C unter Rühren erhitzt (bei Aldehyden 10-12 h bei RT). Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz mit einem Dichlormethan/Wasser-Gemisch (4:1) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird im Vakuum das Lösemittel evaporiert.

5.3.14 AAV14: α -Alkylierung der Hydrazone

Unter Schutzgas werden zu 1 Äquivalent des Hydrazons 1.10 Äquivalente LDA-Lösung (2 molar in THF) bei 0°C langsam zugetropft und 10 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf -100°C gekühlt (Ethanol/Trockeneis/flüssiger Stickstoff). 1.12 Äquivalente Alkylhalogenid werden innerhalb von ca. 10 min zu dem Ansatz gegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Aufwärmen über Nacht wird mit Diethylether/Wasser (2:1) versetzt und zügig zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird am

Rotationsverdampfer das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird so weiter eingesetzt.

5.3.15 AAV15: Ozonolyse

Die nach **AAV14** erhaltenen alkylierten Hydrazone werden in Dichlormethan (10 mL pro mmol) aufgenommen und auf -78°C abgekühlt (Aceton/Trockeneis). Nach einer Sättigungsphase mit Sauerstoff wird solange Ozon in die Lösung eingeleitet, bis eine blaue Färbung entsteht. Überschüssiges Ozon wird durch das Einleiten von Sauerstoff entfernt. Während des Auftauens wird das entstandene Ozonid durch Einleiten von Argon zerstört. Anschließend wird zweimal mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösemittel abdestilliert und das Produkt säulenchromatografisch an Kieselgel gereinigt.

5.3.16 AAV16: Asymmetrische 1,2-Addition an die C-N-Doppelbindung

2 Äquivalente des Lithiumorganyls werden in absolutem THF (4 mL pro mmol) auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung wird langsam 1 Äquivalent des Hydrazons gelöst in absolutem THF (1 mL pro mmol) unter Rühren zugetropft. Nachdem sich der Reaktionsansatz auf RT erwärmt hat (12-15 h) wird das gleiche Volumen Wasser zugefügt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösemittel bei 40°C am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird an Flashkieselgel mit Dichlormethan/Methanol (10:1) als Elutionsmittel chromatografiert.

5.3.17 AAV17: Reduktive Spaltung der Hydrazine

In einem Autoklaven werden das Hydrazin, Ethanol (10 mL pro mmol) und 10% Pd-C (20 Gew%) gegeben. Bei einem H_2 -Druck von 40 bar und 100°C wird der Ansatz 15

h gerührt. Nach Ende der Reaktion wird der Ansatz über Kieselgur abfiltriert, das Kieselgur gut mit Diethylether nachgewaschen und die organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Flashkieselgel mit Dichlormethan/Methanol (20:1) als Elutionsmittel chromatografiert, wobei das Kieselgel mit 2% Triethylamin im Laufmittel aufgeschwemmt wurde.

5.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Synthesen an der Festphase

Es wurden folgende chlormethylierte Polystyrolharze verwendet:

Hersteller	Beladung	Korngröße	Vernetzungsgrad
NovaBiochem	1.20 mmol/g	38-75 µm	1 % DVB
Rapp Polymere	1.15 mmol/g	38-75 µm	1 % DVB

Für jedes Harz wurde noch die sogenannte theoretische Beladung (B_{th}) berechnet. Dabei handelt es sich um die maximale Beladung eines Harzes nach der chemischen Umsetzung.

$$B_{th} = \frac{B_s}{1 + \frac{B_s \cdot M_z}{1000}}$$

B_s = Startbeladung mmol/g; M_z = g/mol die zum Harz zugefügt werden

5.4.1 AAV18: Reinigung des Harzes

Das Harz wird über eine Glasfritte abgesaugt und abwechselnd dreimal mit THF und Methanol (20 mL pro g Harz), anschließend dreimal mit Dichlormethan und Methanol (20 mL pro g Harz) gewaschen, wobei der letzte Waschschrift mit Methanol erfolgt. Abschließend wird das Harz bis zur Gewichtskonstanz im Hochvakuum getrocknet.

5.4.2 AAV19: Kupplung mit dem Harz

In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer wird das Merrifield-Harz unter Schutzgas ca. 1 h in absolutem THF (10 mL pro g Harz) gequollen. Nach dem Zutropfen von 2.5 Äquivalenten Alkohol, gelöst in absolutem THF (5 mL pro 10 mmol), werden 2.5 Äquivalente NaH zu dem Reaktionsansatz gegeben und die Suspension 72 h bei 60°C gerührt. Anschließend wird Methanol zu dem Ansatz gegeben (2 mL pro g Harz) und 1 h bei RT weitergerührt. Das Harz wird abgesaugt und zuerst zweimal mit THF/Wasser 3:1 und dann zweimal mit THF gewaschen. Die weitere Reinigung erfolgt nach **AAV18**.

5.4.3 AAV20: Abspaltung der Formamid-Schutzgruppe am Harz

Das geschützte Harz wird in Dioxan (10 mL pro g Harz) gequollen und mit 20 Äquivalenten 20%iger wässriger KOH-Lösung und Benzyltriethylammoniumchlorid (15 mol%) versetzt. Der Ansatz wird 4 d bei 100°C kräftig gerührt. Das Harz wird abgesaugt und gut mit THF/Wasser (1:1) und anschließend mit THF gewaschen. Die abschließende Aufarbeitung erfolgt nach **AVV18**.

5.4.4 AAV21:Trityl- bzw. Boc-Abspaltung am Harz

Zu dem trityl- bzw. Boc-geschützten Harz in Dichlormethan (10 mL pro g Harz) wird unter Rühren bei 0°C Trifluoressigsäure (TFA) langsam zugetropft (das Verhältnis Dichlormethan /TFA ist bei tritylgeschütztem 5:1, bei Boc-geschütztem 1:1) und ca. 2 h bei RT weitergerührt. Das Harz wird über eine Glasfritte abgesaugt, mehrmals mit Dichlormethan gewaschen und anschließend in THF/Triethylamin (1:1) 2 h gerührt. Danach wird das Harz wiederum über eine Glasfritte abgesaugt und nach **AAV18** gereinigt.

5.4.5 AAV22: Chloranil-Test

1 bis 5 mg Harz werden mit einem Tropfen einer 2%igen Acetaldehyd-Lösung in DMF gemischt. Anschließend wird ein Tropfen einer 2%igen Chloranil-Lösung in DMF zugegeben und der Ansatz ca. 5 Minuten bei RT stehen gelassen. Eine Blaufärbung zeigt das Vorhandensein eines sekundären Amins an.

5.4.6 AAV23: Isatin-Test

0.4 g Isatin werden 2 h bei RT in 12 ml Benzylalkohol gerührt, danach wird die Lösung von festen Rückständen abgesaugt. 0.5 g Boc-Phenylalanin werden daraufhin in 10 mL des Filtrats gelöst. Zu 4 mg Harz werden 2 Tropfen des Reagenz gegeben und 5 Minuten ohne Rühren bei 100°C erhitzt. Eine Blaufärbung zeigt ein Prolinderivat an.

5.4.7 AAV24: Einführung der Fmoc-Schutzgruppe am Harz

Ein Äquivalent Harz, 4.5 Äquivalente Triethylamin und DMF (2.5 mL pro 100 mg Harz) werden auf 0°C gekühlt und mit 10 Äquivalenten Fmoc-Cl versetzt. Der Reaktionsansatz wird ca. 1 h bei 0°C, anschließend 2 h bei RT gerührt. Nach dem Absaugen wird das Harz mehrmals mit Wasser/DMF (1:1) und DMF gewaschen. Die abschließende Aufarbeitung erfolgt nach **AVV18**.

5.4.8 AAV25: Bestimmung der Beladung am Harz mittels Fmoc-Abspaltung

3-4 mg Fmoc-geschütztes Harz werden 60 Minuten in 3 mL einer 20%igen Piperidin-Lösung in DMF gerührt. Das Harz wird abgesaugt, die Lösung sofort in eine UV-Küvette gefüllt und die Absorption bei $\lambda = 290$ nm gemessen. Als Referenz dient eine 20%ige Piperidin-Lösung in DMF. Die Beladung berechnet sich wie folgt:

$$\text{mmol} \cdot \text{g}^{-1} = \frac{\text{Absorption}_{\text{Probe}} - \text{Absorption}_{\text{Referenz}}}{1.65 \cdot \text{mg}_{\text{Harz}}}$$

5.4.9 AAV26: Nitrosierung der Aminofunktion

Das polymergebundene Amin wird in absolutem THF (10 mL pro g Harz) vorgelegt und unter Rühren werden 10 Äquivalente *tert.*-Butylnitrit zügig zugegeben. Die Suspension wird 72 h bei 70°C erhitzt. Nach Reaktionsende wird das Harz über eine Glasfritte abgesaugt, mit THF gewaschen und anschließend nach **AAV18** aufgearbeitet.

5.4.10 AAV27: Reduktion der Nitrosofunktion

Zu dem Harz, das in absolutem THF (10 mL pro g Harz) unter Schutzgas 1 h gerührt wurde, wird vorsichtig eine DIBAH-Lösung (1 molar in THF, 3 Äquivalente) zugetropft und der Ansatz 5 h unter Rückfluss erhitzt. Es wird auf RT abgekühlt, mit Methanol versetzt (50 mL) und 30 min weitergerührt. Das Harz wird abgesaugt, mit einem THF/Wasser-Gemisch (3:1) zügig gewaschen und weiter nach **AAV18** aufgearbeitet. Alternativ zu der DIBAH-Lösung kann auch eine LAH-Lösung verwendet werden.

5.4.11 AAV28: Bildung der Hydrazone

Das polymergebundene Hydrazin wird in absolutem THF (10 mL pro g Harz) vorgelegt und unter Rühren werden 20 Äquivalente des Ketons (40 Äquivalente Aldehyd) zugegeben und unter Argon 72 h bei 70°C (96 h und RT für Aldehyde) gerührt. Daraufhin wird das Harz abgesaugt und nach **AAV18** aufgearbeitet.

5.4.12 AAV29: α -Alkylierung der polymergebundenen Hydrazone

Das polymergebundene Hydrazin wird in absolutem THF (10 mL pro g Harz) vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Zu dem Reaktionsansatz werden 10 Äquivalente LDA-Lösung (2M in THF) innerhalb von 30 min zugetropft. Nach 12 h Rühren bei 0°C wird auf -100°C abgekühlt und 10 Äquivalente des Alkylhalogenids werden langsam zugetropft. Der Ansatz wird ca. 2 h bei dieser Temperatur belassen und anschließend langsam aufgetaut. Daraufhin wird das Harz abgesaugt und nach **AVV18** aufgearbeitet.

5.4.13 AAV30: Asymmetrische 1,2-Addition am Harz

Das polymergebundene Hydrazon wird in absolutem THF (10 mL pro g Harz) und unter Schutzgas vorgelegt. Unter Rühren (Magnetrührer) wird die Suspension auf -100°C abgekühlt und 7 Äquivalente des Lithiumorganyls werden tropfenweise über eine Spritze zugegeben. Anschließend lässt man den Reaktionsansatz über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Es wird Wasser (2 mL pro g Polymer) zugefügt, 1 h weitergerührt und das Harz abgesaugt. Nach dreimaligem Waschen mit THF/Wasser (5:1) wird nach **AVV18** aufgearbeitet.

5.4.14 AAV31: Abspaltung vom Hydrazin-Harz

Methode A:

Das Harz wird in absolutem Dichlormethan (15 mL pro g Harz) vorgelegt und auf -76°C abgekühlt. Während dieser Abkühlphase wird der Ansatz mit Sauerstoff gesättigt (ca. 30 min). Daraufhin wird in den Reaktionsansatz solange Ozon eingeleitet bis die Lösung eine Blaufärbung annimmt. Bei größeren Harzmengen kann der Ansatz auch nur „schmutziggrün“ werden. Das überschüssige Ozon wird durch Einleiten von Argon für 15 Minuten aus dem Ansatz getrieben. Nach erwärmen auf RT wird das Nitrosaminharz abgesaugt und das Filtrat vorsichtig abdestilliert.

Methode B:

Das Harz wird mit einer 1%igen TFA-Lösung in feuchtem Dichlormethan versetzt (10 mL pro g) und eine Stunde bei RT gerührt. Das Harz wird abgesaugt und das Filtrat mit pH7-Puffer und Dichlormethan 1 h lang bei RT gerührt (pro mL Filtrat jeweils 2 mL pH 7-Puffer und Dichlormethan). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und anschließend vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeeengt.

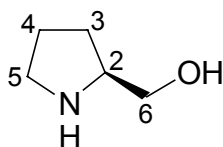
Methode C:

Das Harz wird in absolutem THF (10 mL pro g Harz) und unter Schutzgas vorgelegt. 20 Äquivalente $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplex (1 M in THF) werden hinzugefügt und die Mischung 10-12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit 3 M Salzsäure versetzt (5 mL pro g Harz), 2 h bei RT gerührt und daraufhin über eine Glasfritte abgesaugt. Das Harz wird dreimal abwechselnd mit THF und Methanol gewaschen und die vereinigten Filtrate am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit 1 M Salzsäure versetzt (15 mL pro g Harz) und mit Pentan extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konz. KOH-Lösung alkalisch gemacht und viermal mit Dichlormethan (15 mL pro g Harz) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

5.5 Synthesen in homogener Lösung

(S)-Prolinol (42)

Ansatz: 115.13 g (1 mol) L-Prolin
 56.93 g (1.5 mol) LAH
 2.0 L THF abs.
 28.00 g (0.5 mol) KOH in 112 mL H_2O
Durchführung: nach AAV1
Ausbeute: 100.50 g (99.4%) als leicht gelbes Öl
 R_f -Wert: 0.32 [CH_2Cl_2 -MeOH 10:1 (v/v)]
 $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}$: 101.15 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3):

δ = 3.75 (s, 1H, OH), 3.55 (m, 1H, H-6), 3.35 (m, 1H, H-6), 3.22 (m, 1H, H-2), 2.90 (m, 2H, H-5), 1.75 (m, 3H, H-3, H-4), 1.40 (m, 1H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ = 64.85 (C-6), 60.21 (C-2), 46.55 (C-5), 27.85 (C-3), 26.01 (C-4) ppm.

(S)-1-Formyl-2-hydroxymethylpyrrolidin (39)

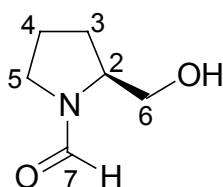
Ansatz: 100.5 g (0.994 mol) (S)-Prolinol
77.60 g (80 mL, 1.292 mol) Ameisensäuremethylester
500 ml Dichlormethan

Durchführung: nach AAV2

Ausbeute: 110.49 g (85.6%) nach Destillation als gelbes Öl

R_f -Wert: 0.43 [CH_2Cl_2 -MeOH 10:1 (v/v)]

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 129.16 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 8.30 (s, 1H, H-7_{Rotamer1}), 8.25 (s, 1H, H-7_{Rotamer2}), 4.95 (s_{breit}, 1H, OH_{Rotamer1}), 4.45 (s_{breit}, 1H, OH_{Rotamer2}), 4.05 (dq, $J=3.01$, 7.42 Hz, 1H, H-2_{Rotamer2}), 3.90 (h, $J=3.97$ Hz, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.25-3.65 (kb, 4H, H-5, H-6), 1.50-2.20 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 1

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 162.84, 162.12 (C-7), 65.65, 64.59 (C-6), 59.70, 59.27 (C-2), 47.72, 43.69 (C-5), 28.23, 27.26 (C-3), 23.94, 22.72 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 130 (1.2) [$\text{M}^+ + 1$], 129 (0.8) [M^+], 111 (11.3), 99 (18.4), 98 (11.6), 71 (10.8), 70 (100), 68 (13.6), 55 (5.8), 43 (23.0), 42 (11.0), 41 (17.3).

(S)-1-Formyl-2-methoxymethylpyrrolidin (44a)

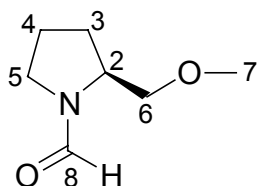
Ansatz: 12.92 g (0.1 mol) (S)-1-Formyl-2-hydroxymethylpyrrolidin
 14.90 g (6.55 mL, 0.105 mol) Methyljodid
 200 mL THF abs.
 2.64 g (0.11 mol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 12.62 g (88.2%) als gelbliche Flüssigkeit

R_f -Wert: 0.76 [CH_2Cl_2 -MeOH 5:1 (v/v)]

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 147.18 g/mol



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ = 8.32 (s, 1H, H-8_{Rotamer1}), 8.26 (s, 1H, H-8_{Rotamer2}), 4.15 (m, 1H, H-2_{Rotamer2}), 3.98 (m, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.20-3.63 (kb, 4H, H-5, H-6), 3.35 (s, 3H, H-7), 1.65-2.15 (m, 4H, H-3, H-4), ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.8

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ = 161.93, 161.18 (C-8), 75.34, 72.34 (C-6), 59.07, 59.03 (C-7), 56.76, 54.64 (C-2), 46.98, 43.63 (C-5), 27.85, 27.72 (C-3), 23.86, 22.77 (C-4), ppm.

(S)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin (45a)

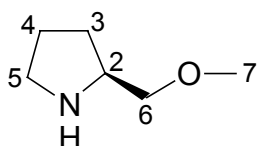
Ansatz: 15.54 g (87.70 mmol) (S)-1-Formyl-2-methoxymethylpyrrolidin
80 mL 20%ige KOH-Lösung

Durchführung: nach AAV4

Ausbeute: 5.65 g (56%) als schwach gelbe Flüssigkeit

R_f-Wert: 0.42 [CH₂Cl₂-MeOH 5:1 (v/v)]

C₆H₁₃NO: 115.17 g/mol



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 3.37 (s, 3H, H-7), 3.25 (m, 3H, H-2, H-6), 2.95 (m, 2H, H-5), 1.96 (s_{breit}, 1H, N-H), 1.68-1.90 (kb, 3H, H_a-3, H-4), 1.40 (m, 1H, H_b-3) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 76.21 (C-6), 58.97 (C-7), 57.73 (C-2), 46.44 (C-5), 27.88 (C-3), 25.33 (C-4) ppm.

(S)-2-Methoxymethyl-1-nitrosopyrrolidin (46a)

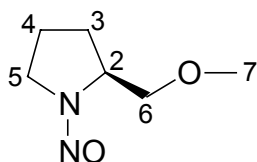
Ansatz: 5.56 g (48.28 mmol) Amin **45a**
14.93 g (17.20 mL, 144.83 mmol) *tert.*-Butylnitrit
90 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV5

Ausbeute: 6.65 g (95.6%) als orange Flüssigkeit

R_f-Wert: 0.18 [Diethylether/Petrolether 1:1 (v/v)]

C₆H₁₂N₂O₂: 144.17 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ = 4.65 (m, 1H, H-2), 3.45-3.90 (kb, 4H, H-5, H-6), 3.39 (s, 3H, $\text{H}_{E\text{-Isomer-7}}$), 3.30 (s, 3H, $\text{H}_{Z\text{-Isomer-7}}$), 1.75-2.30 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

E/Z-Isomer 5:1

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 73.98, 70.58 (C-6), 60.45, 59.07 (C-7), 59.27, 56.50 (C-2), 50.84, 45.91 (C-5), 32.46, 27.28 (C-3), 22.67, 21.01 (C-4) ppm.

(S)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP, 47a)

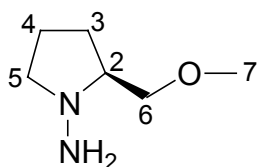
Ansatz: 6.51 g (50 mmol) Nitrosamin
2.85 g (75 mmol) LAH
120 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV1

Ausbeute: 4.33 g (66.6%) als leicht gelbe Flüssigkeit
nach Destillation über eine Kurzwegdestille

R_f -Wert: 0.66 [CH_2Cl_2 -MeOH 5:1 (v/v)]

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 130.19 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ = 3.48 (m, 2H, H-6), 3.36 (s, 3H, H-7), 3.36 (m, 1H, H_a -5), 3.14 (s_{breit} , 2H, N- H_2), 2.43 (m, 1H, H-2), 2.35 (dd, $J=8.75$ Hz, 1H, H_b -5), 1.94 (m, 1H, H_a -3), 1.75 (m, 2H, H-4), 1.55 (m, 1H, H_b -3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ = 76.14 (C-6), 68.64 (C-2), 60.46 (C-5), 59.43 (C-7), 26.69 (C-3), 21.25 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 130 (4.7) [M^+], 128 (8.8), 98 (10.1), 97 (7.8), 86 (8.8), 85 (100), 83 (35.8), 71 (18.9), 70 (31.8), 68 (27.7), 57 (11.5), 56 (14.5), 55 (12.8), 45 (32.8), 43 (18.9), 42 (15.9), 41 (31.8), 39 (19.6).

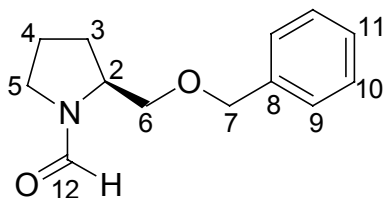
(S)-2-Benzoyloxymethylpyrrolidin-1-carbaldehyd (44b)

Ansatz: 12.92 g (0.10 mol) **39**
 17.96 g (12.47 ml, 0.105 mol) Benzylbromid
 200 mL THF abs.
 2.64 g (0.11 mol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 15.92 g (72.6%) als orange Flüssigkeit

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 219.28 g/mol



^1H -NMR (300MHz, CDCl_3):

δ = 8.35 (s, 1H, H-12_{Rotamer1}), 8.25 (s, 1H, H-12_{Rotamer2}), 7.28 (m, 5H, H-9, H-10, H-11), 4.50 (s, 2H, H-7), 4.16 (m, 1H, H-2_{Rotamer2}), 3.95 (h, $J=4.40$ Hz, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.30-3.68 (kb, 4H, H-5, H-6), 2.00 (m, 1H, H_a-3), 1.85 (m, 2H, H-4), 1.70 (m, 1H, H_b-3) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.8

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 162.11, 161.26 (C-12), 138.46, 137.79 (C-8), 129.15, 128.50 (C-10), 128.44, 127.67 (C-11), 127.90, 127.60 (C-9), 73.44, 73.32 (C-7), 72.87, 70.12 (C-6), 57.01, 54.83 (C-2), 47.09, 43.74 (C-5), 28.05, 27.88 (C-3), 23.96, 22.86 (C-4) ppm.

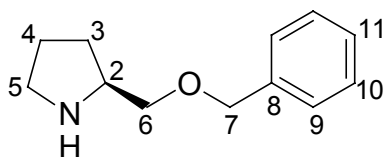
(S)-2-Benzylloxymethylpyrrolidin (45b)

Ansatz: 15.8 g (72.05 mmol) **44b**
 70 mL 20%ige KOH-Lösung
 40 mL EtOH

Durchführung: nach AAV4, jedoch auf 90°C erhitzen

Ausbeute: 13.55 g (98.3%) als orange Flüssigkeit

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$: 191.27 g/mol



^1H -NMR (500MHz, CDCl_3):

δ = 7.20-7.35 (m, 5H, H-9, H-10, H-11), 4.53 (ds, $J=2.38$ Hz, 2H, H-7), 3.45 (dd, $J=4.70, 9.20$ Hz, 1H, H-6), 3.36 (dd, $J= 6.85, 9.20$ Hz, 1H, H-6), 3.27 (m, 1H, H-2), 2.94 (m, 1H, H_a -5), 2.84 (m, 1H, H_b -5), 1.65-1.85 (kb, 3H, H_a -3, H-4), 1.40 (m, 1H, H_b -3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ = 138.53 (C-8), 128.35 (C-10), 127.65 (C-11), 127.54 (C-9), 73.74 (C-6), 73.25 (C-7), 57.91 (C-2), 46.35 (C-5), 28.00 (C-3), 25.25 (C-4) ppm.

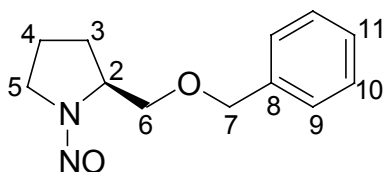
(S)-2-Benzylloxymethyl-1-nitrosopyrrolidin (46b)

Ansatz: 13.35 g (69.80 mmol) (S)-2-Benzylloxymethylpyrrolidin **45b**
 21.59 g (24.90 mL, 209.40 mmol) *tert.*-Butylnitrit
 70 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV5

Ausbeute: 14.65 g (95%) als leicht gelbes Öl

C₁₂H₁₆N₂O₃: 220.27 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.30 (m, 5H, H-9, H-10, H-11), 4.65 (m, 1H, H-2), 4.53 (s, 2H, H_E-Isomer-7), 4.47 (s, 2H, H-7_Z-Isomer), 3.45-3.95 (kb, 4H, H-5, H-6), 1.75-2.30 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

E/Z-Isomer 3:1

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 137.87, 136.12 (C-8), 128.54 (C-10), 127.88, 127.77 (C-11), 127.69, 127.57 (C-9), 73.54, 73.30 (C-7), 71.68, 68.37 (C-6), 60.64, 56.64 (C-2), 50.95, 46.03 (C-5), 27.49, 26.91 (C-3), 22.80, 21.13 (C-4) ppm.

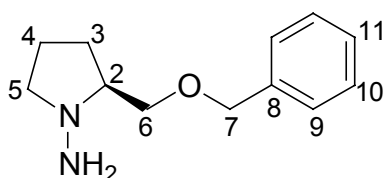
(S)-1-Amino-2-benzylloxymethylpyrrolidin (47b)

Ansatz: 15.87 g (72.05 mmol) Nitrosamin **46b**
 4.10 g (108.08 mmol) LAH
 100 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV1

Ausbeute: 10.33 g (69.5%) als leicht gelbe Flüssigkeit
 nach Chromatografie mit CH₂Cl₂/MeOH (10:1) und 1.5% Et₃N

C₁₂H₁₈N₂O: 206.28 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 7.35 (m, 5H, H-9, H-10, H-11), 4.53 (d, $J=3.11$ Hz, 2H, H-7), 3.55 (m, 2H, H-6), 3.25 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-5}$), 3.20 (s_{breit} , 2H, N- H_2), 2.48 (m, 1H, H-2), 2.35 (q, $J=9.04$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-5}$), 1.95 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-3}$), 1.70 (m, 2H, H-4), 1.52 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-3}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 138.36 (C-8), 128.37 (C-10), 127.66 (C-9), 127.58 (C-11), 73.65 (C-7), 73.48 (C-6), 68.53 (C-2), 59.96 (C-5), 26.57 (C-3), 20.93 (C-4) ppm.

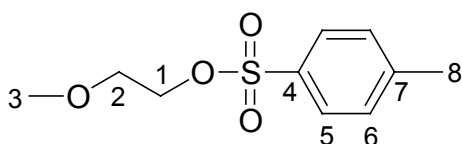
***p*-Toluolsulfonsäure-2-methoxyethylester (43c)**

Ansatz: 8.77 mL (0.11 mol) Ethylenglycolmonomethylether
 11.69 g (16.10 mL, 0.116 mmol) Triethylamin
 22.12 g (0.116 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid
 200 mL abs. CH_2Cl_2

Durchführung: nach AAV11

Ausbeute: 20.85 g (82.3%) als viskose Flüssigkeit

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$: 230.28 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ = 7.80 (d, $J=8.25$ Hz, 2H, H-5), 7.35 (d, $J=8.25$ Hz, 2H, H-6), 4.15 (t, $J=4.67$ Hz, 2H, H-2), 3.57 (t, $J=4.67$ Hz, 2H, H-1), 3.29 (s, 3H, H-3), 2.44 (s, 3H, H-8) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 144.93 (C-4), 132.95 (C-7), 129.88 (C-6), 127.95 (C-5), 69.88 (C-2), 69.19 (C-1), 58.932 (C-3), 21.61 (C-8) ppm.

MS (EI):

m/z (%) = 230 (3.11) [M^+], 155 (15.29), 139 (1.27), 121 (0.04), 92 (3.59), 91 (33.76), 89 (3.08), 59 (6.51), 58 (100).

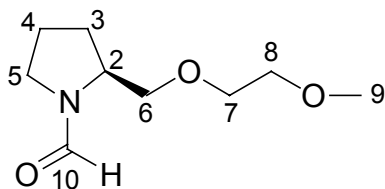
(S)-2-Methoxyethoxymethylpyrrolidin-1-carbaldehyd (44c)

Ansatz: 4.40 g (34.10 mmol) Amid **39**
 8.25 g (35.81 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-2-methoxyethylester
 100 mL THF abs.
 0.90 g (37.51 mmol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 4.95 g (77.5%) als orange Flüssigkeit

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 187.24 g/mol



^1H -NMR (500MHz, CDCl_3):

δ = 8.35 (s, 1H, H-10_{Rotamer1}), 8.25 (s, 1H, H-10_{Rotamer2}), 4.16 (m, 1H, H-2_{Rotamer2}), 4.00 (h, $J=4.40$ Hz, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.35-3.70 (kb, 11H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 2.03 (m, 1H, H_a-3), 1.90 (m, 2H, H-4), 1.75 (m, 1H, H_b-3) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.9

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ = 162.00, 161.17 (C-10), 74.09 (C-6), 71.97, 70.86 (C-7), 70.78, 70.63 (C-8), 59.07, 58.96 (C-9), 56.87, 54.75 (C-2), 46.93, 43.64 (C-5), 27.92, 27.79 (C-3), 23.80, 22.76 (C-4) ppm.

MS (EI):

m/z (%) = 187 (2.32) [M^+], 128 (2.79), 112 (8.6), 111 (48.49), 99 (6.8), 98 (100), 70 (49.66), 68 (5.7), 59 (6.35), 58 (2.67), 45 (1.55).

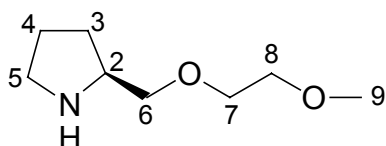
(S)-2-Methoxyethoxymethylpyrrolidin (45c)

Ansatz: 6.65 g (35.54 mmol) Amid **44c**
45 mL 20%ige KOH-Lösung

Durchführung: nach AAV4

Ausbeute: 4.90 g (86.6%) als leicht gelbe Flüssigkeit

$C_8H_{17}NO_2$: 159.23 g/mol



1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$):

δ = 3.62 (m, 2H, H-7), 3.55 (m, 2H, H-8), 3.45 (m, 1H, H-6), 3.37 (s, 3H, H-9), 3.35 (m, 1H, H-6), 3.30 (m, 1H, H-2), 2.96 (m, 1H, H_a -5), 2.85 (m, 1H, H_b -5), 2.49 (s_{breit} , 1H, N-H), 1.65-1.75 (kb, 3H, H_a -3, H-4), 1.40 (m, 1H, H_b -3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ = 74.92 (C-6), 72.00 (C-8), 70.48 (C-7), 59.00 (C-2), 57.81 (C-9), 46.38 (C-5), 27.93 (C-3), 25.23 (C-4) ppm.

MS (EI):

m/z (%) = 159 (0.54) [M^+], 84 (1.75), 71 (5.39), 70 (100), 68 (4.1), 59 (2.5), 55 (4.22), 45 (1.35).

(S)-2-Methoxyethoxymethyl-1-nitrosopyrrolidin (46c)

Ansatz: 4.82 g (30.27 mmol) (S)-2-Methoxyethoxymethylpyrrolidin **45c**

9.36 g (10.79 mL, 90.81 mmol) *tert.*-Butylnitrit

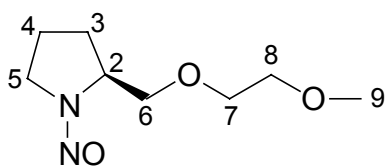
60 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV5

Ausbeute: 4.68 g (82.3%) als leicht oranges Öl

R_F-Wert: 0.83 [CH₂Cl₂-MeOH 10:1 (v/v)]

C₈H₁₆N₂O₃: 188.22 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 4.60 (m, 1H, H-2), 3.85 (dd, J=4.14, 9.94 Hz, 1H, H-6), 3.75 (dd, J=6.27, 9.94 Hz, 1H, H-6), 3.40-3.60 (kb, 6H, H-5, H-7, H-8), 3.30, (s, 3H, H-9), 1.60-2.25 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 72.63, 71.82 (C-8), 71.90, 70.65 (C-6), 70.90, 69.03 (C-7), 60.51 (C-2), 59.09, 56.61 (C-9), 50.85, 45.96 (C-5), 27.38, 26.77 (C-3), 22.68, 20.98 (C-4) ppm.

(S)-1-Amino-2-methoxyethoxymethylpyrrolidin (47c)

Ansatz: 8.67 g (46.06 mmol) Nitosamin **46c**

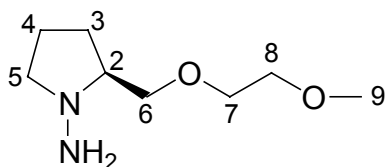
2.62 g (69.10 mmol) LAH

150 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV1

Ausbeute: 7.78 g (97%) als leicht gelbe Flüssigkeit

C₈H₁₈N₂O₂: 174.24 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 3.75 (m, 1H, H-2), 3.40-3.60 (kb, 6H, H-6, H-7, H-8), 3.30 (s, 3H, H-9), 3.10 (m, 1H, H_a -5), 2.35 (m, 1H, H_b -5), 1.50-2.00 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 74.92 (C-8), 71.84 (C-6), 70.60 (C-7), 68.39 (C-2), 59.78 (C-5), 59.01 (C-9), 26.46 (C-3), 20.91 (C-4) ppm.

MS (EI):

m/z (%) = 174 (7.21) [M^+], 97 (2.9), 85 (100), 83 (5.27), 70 (12.95), 68 (12.45), 59 (3.82), 55 (4.41), 45 (4.38).

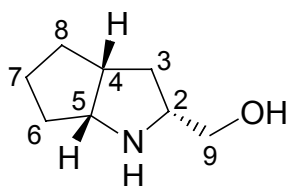
(all-*R*)-3-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (54)

Ansatz: 24.41 g (72.43 mmol) Aminosäureesterhydrochlorid **53**
 4.12 g (108.65 mmol) LAH
 250 mL THF abs.
 20 mL 20%ige KOH-Lösung

Durchführung: nach AAV1

Ausbeute: 17.7 g (98%) als 1:1 Gemisch von Aminoalkohol und Benzylalkohol

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$: 141.21 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 3.30-3.70 (kb, 5H, H-5, H-9, N-H, O-H), 3.00 (m, 1H, H-2), 2.50 (m, 1H, H-4), 1.95 (m, 1H, H-3), 1.35-1.70 (kb, 6H, H-6, H-7, H-8), 1.10 (m, 1H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 63.69 (C-9), 63.62 (C-5), 61.81 (C-2), 43.00 (C-4), 36.09 (C-3), 34.24 (C-6), 33.12 (C-8), 24.03 (C-7) ppm.

(all-*R*)-2-Formyl-3-hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (55)

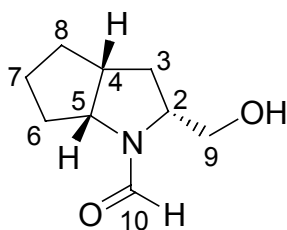
Ansatz: 17.7g (72.43 mmol) Aminoalkohol **54** als Gemisch
6.01 g (6.19 mL, 100 mmol) Ameisensäuremethylester
100 mL Dichlormethan

Durchführung: nach AAV2

Ausbeute: 9.17 g (74.5%) als gelbes Öl
nach Chromatografie mit Diethylether dann CH₂Cl₂/MeOH (2:1)

R_f-Wert: 0.46 [CH₂Cl₂-MeOH 10:1 (v/v)]

C₉H₁₅NO₂: 169.22 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 8.32 (s, 1H, H-10_{Rotamer2}), 8.24 (s, 1H, H-10_{Rotamer1}), 5.32 (dd, J=2.27, 9.27 Hz, 1H, H-9_{Rotamer1}), 4.35 (m, 1H, H-9_{Rotamer2}), 4.26 (m, 1H, H-5_{Rotamer1}), 4.10 (m, 1H, H-5_{Rotamer2}), 4.05 (m, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.95 (m, 1H, H-2_{Rotamer2}), 3.65 (m, 2H, H-9, O-H), 2.70 (m, 1H, H-4), 1.30-2.30 (kb, 8H, H-3, H-6, H-7, H-8) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.6

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ = 163.67, 162.42 (C-10), 66.54, 65.48 (C-9), 65.04, 61.29 (C-5), 62.47, 62.28 (C-2), 41.22, 40.81 (C-4), 34.96, 33.32 (C-6), 34.24, 33.18 (C-3), 32.61, 31.35 (C-8), 24.93, 23.98 (C-7) ppm.

(*all-R*)-2-Formyl-3-benzyloxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (56b)

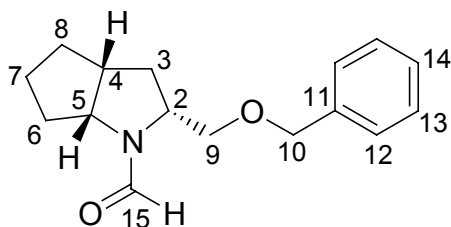
Ansatz: 4.17 g (24.64 mmol) Amid **55**
 4.53 g (3.07 mL, 25.87 mmol) Benzylbromid
 50 mL THF abs.
 0.65 g (27.11 mmol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 6.28 g (98.3%) als oranges Öl

R_f -Wert: 0.67 [CH_2Cl_2 -MeOH 10:1 (v/v)]

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 259.34 g/mol



^1H -NMR (300MHz, CDCl_3):

δ = 8.38 (s, 1H, H-15_{Rotamer1}), 8.25 (s, 1H, H-15_{Rotamer2}), 7.30 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 4.55 (s, 2H, H-10), 4.35 (m, 1H, H-5_{Rotamer1}), 4.20 (m, 1H, H-5_{Rotamer2}), 4.05 (m, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.75 (m, 1H, H-2_{Rotamer2}), 3.50 (m, 2H, H-9), 2.70 (m, 1H, H-4), 1.30-2.30 (kb, 8H, H-3, H-6, H-7, H-8) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.9

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 162.69, 162.09 (C-15), 138.44, 137.75 (C-11), 128.86, 128.54 (C-13), 128.40, 127.89 (C-12), 127.72, 127.63 (C-14), 73.79 (C-10), 73.34, 70.42 (C-9), 64.50,

62.43 (C-5), 59.02, 57.26 (C-2), 41.67, 41.25 (C-4), 34.91, 33.74 (C-3), 34.07, 33.55 (C-6), 32.70, 32.20 (C-8), 24.95, 24.73 (C-7) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 260 (4) [M⁺], 200 (24), 168 (21), 153 (38), 138 (100), 91 (82), 80 (7), 67 (44), 55 (7), 41 (20).

(all-*R*)-3-Benzoyloxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (57b)

Ansatz: 6.28 g (24.22 mmol) Amid **56b**

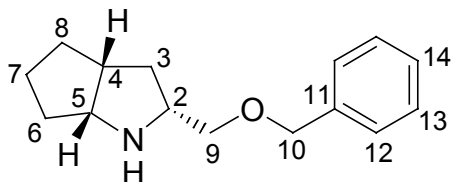
40 mL 20%ige KOH-Lösung

40 mL Ethanol

Durchführung: nach AAV4, zusätzlich wird die Reaktion bei 80 °C durchgeführt

Ausbeute: 4.45 g (79.5%) als leicht orange Flüssigkeit

C₁₅H₂₁NO: 231.33 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.25 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 4.45 (m, 2H, H-10), 3.52 (m, 2H, H-9), 3.35 (dd, J=6.88, 9.02 Hz, 1H, H-5), 3.10 (m, 1H, H-2), 2.50 (dp, J=2.66, 8.37 Hz, 1H, H-4), 2.25 (s_{breit}, 1H, N-H), 1.90 (m, 1H, H-3), 1.30-1.70 (kb, 6H, H-6, H-7, H-8), 1.00 (m, 1H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 138.59 (C-11), 128.45 (C-13), 127.87 (C-12), 127.75 (C-14), 73.86 (C-9), 73.40 (C-10), 63.26 (C-5), 59.82 (C-2), 42.54 (C-4), 36.91 (C-6), 34.58 (C-3), 33.21 (C-8), 23.88 (C-7) ppm.

(all-*R*)-3-Benzoyloxymethyl-2-nitroso-2-azabicyclo[3.3.0]octan (58b)

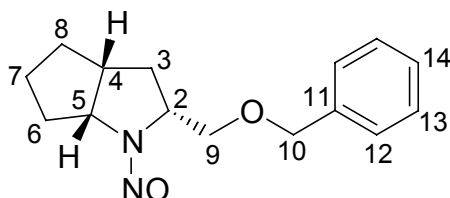
Ansatz: 1.91 g (8.26 mmol) Amin **57b**
 2.56 g (24.78 mmol) *tert.*-Butylnitrit
 40 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV5

Ausbeute: 1.08 g (50.2%) als leicht gelbes Öl
 nach Chromatografie mit Diethylether

R_F-Wert: 0.76 [CH₂Cl₂-MeOH 10:1 (v/v)]

C₁₅H₂₀N₂O₂: 260.33 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.20 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 4.55 (m, 1H, H-5), 4.50 (ds, 2H, H-10), 4.40 (m, 1H, H-2), 3.85 (m, 2H, H-9), 2.60 (m, 1H, H-4), 1.30-2.40 (kb, 8H, H-3, H-6, H-7, H-8) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 137.98, 134.59 (C-11), 128.50 (C-13), 127.76 (C-14), 127.69 (C-12), 73.57, 73.30 (C-10), 71.52, 68.42 (C-9), 67.98, 63.49 (C-5), 62.60, 58.70 (C-2), 40.35, 40.05 (C-4), 33.76, 32.56 (C-8), 32.48, 31.67 (C-8), 32.40, 31.06 (C-3), 24.67, 24.55 (C-7) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 260 (1) [M⁺], 243 (5), 200 (6), 183 (3), 152 (1), 139 (5), 124 (3), 110 (6), 91 (100), 82 (5), 71 (15), 57 (3), 41 (7).

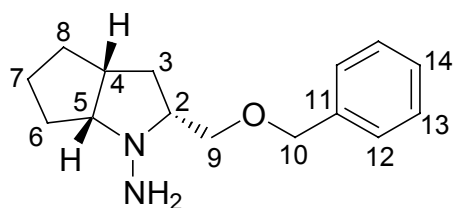
(all-*R*)-2-Amino-3-benzyloxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (59b)

Ansatz: 1.08 g (4.15 mmol) Nitrosamin **58b**
 0.24 g (6.22 mmol) LAH
 50 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV1

Ausbeute: 0.99 g (97.1%) als leicht gelbe Flüssigkeit

C₁₅H₂₂N₂O: 246.35 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.30 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 4.50 (d, J=5.26 Hz, 2H, H-10), 3.90 (m, 1H, H-2),
 3.63 (m, 2H, H-9), 3.50 (dd, J=4.85, 9.58 Hz, 1H, H-5), 3.10 (s_{breit}, 2H, N-H₂),
 2.85 (dd, J=6.00, 8.31 Hz, 1H, H-4), 1.00-2.65 (kb, 8H, H-3, H-6, H-7, H-8) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 138.44 (C-11), 128.46 (C-13), 127.67 (C-12), 126.96 (C-14), 76.19 (C-5), 73.94
 (C-10), 73.54 (C-9), 69.53 (C-2), 38.57 (C-4), 35.09 (C-8), 33.65 (C-6), 32.32
 (C-5), 24.10 (C-7) ppm.

(all-*R*)-2-Formyl-3-methoxyethoxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (56c)

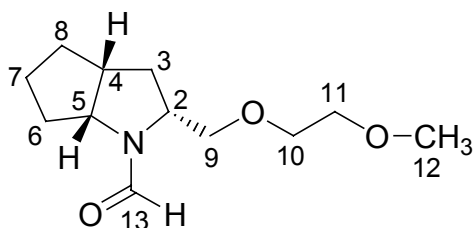
Ansatz: 3.38 g (20 mmol) Amid **55**
 4.84 g (21 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure2-methoxyethylester
 40 mL THF abs.
 0.53 g (22 mmol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 0.97 g (21.4%) als leicht oranges Öl

R_F-Wert: 0.52 [CH₂Cl₂-MeOH 10:1 (v/v)]

C₁₂H₂₁NO₃: 227.30 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 8.35 (s, 1H, H-13_{Rotamer1}), 8.25 (s, 1H, H-13_{Rotamer2}), 4.36 (dt, J=4.00, 8.10 Hz, 1H, H-5_{Rotamer1}), 4.20 (m, 2H, H-2_{Rotamer2}, H-5_{Rotamer2}), 4.02 (m, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.75 (dd, J=3.60, 9.45 Hz, 1H, H-9_{Rotamer2}), 3.45-3.70 (kb, 6H, H-9, H-10, H-11), 3.36 (s, 3H, H-12), 2.70 (m, 1H, H-4), 2.25 (m, 1H, H-3), 1.40-2.10 (kb, 7H, H-3, H-6, H-7, H-8) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.6

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 162.64, 162.02 (C-13), 75.23 (C-9), 71.94, 71.27 (C-11), 70.67, 70.44 (C-10), 64.51, 62.43 (C-2), 59.05 (C-12), 58.93, 57.25 (C-5), 41.70, 41.25 (C-4), 34.82, 33.74 (C-3), 33.99, 33.53 (C-6), 32.59, 32.12 (C-8), 24.89, 24.66 (C-7) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 227 (1) [M⁺], 183 (2), 168 (6), 138 (100), 123 (1), 110 (24), 93 (6), 81 (6), 67 (28), 55 (5), 41 (14).

(all-R)-3-Methoxyethoxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (57c)

Ansatz: 6.28 g (24.22 mmol) Amid **56c**

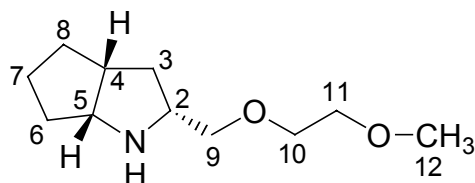
40 mL 20%ige KOH-Lösung

40 mL Ethanol

Durchführung: nach AAV4, zusätzlich wird die Reaktion bei 80 °C durchgeführt

Ausbeute: 4.45 g (79.5%) als leicht orange Flüssigkeit

$C_{11}H_{21}NO_2$: 199.29 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 3.40-3.65 (kb, 6H, H-9, H-10, H-11), 3.39 (s, 3H, H-12), 3.10 (m, 1H, H-5), 2.75 (m, 1H, H-4), 2.52 (m, 2H, H-4, N-H), 2.00 (m, 1H, H-3), 1.40-1.75 (kb, 7H, H-3, H-6, H-7, H-8) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 74.88 (C-9), 71.94 (C-11), 70.62 (C-10), 65.57 (C-5), 59.09 (C-12), 58.75 (C-2), 42.31 (C-4), 37.34 (C-6), 34.84 (C-3), 32.99 (C-8), 23.74 (C-7) ppm.

(all-R)-3-Methoxyethoxymethyl-2-nitroso-2-azabicyclo[3.3.0]octan (58c)

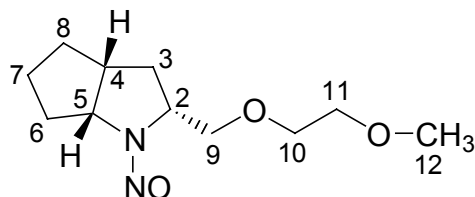
Ansatz: 1.20 g (6 mmol) Amin **57c**
 1.86 g (18 mmol) *tert.*-Butylnitrit
 40 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV5

Ausbeute: 0.59 g (43.1%) als leicht gelbes Öl
 nach Chromatografie mit Diethylether

R_f -Wert: 0.69 [CH_2Cl_2 -MeOH 10:1 (v/v)]

$C_{11}H_{20}N_2O_3$: 228.29 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 4.55 (m, 1H, H-5), 4.40 (m, 1H, H-2), 3.95 (dd, $J=3.94, 9.98$ Hz, 1H, H-9), 3.85 (dd, $J=5.82, 9.98$ Hz, 1H, H-9), 3.60 (m, 2H, H-10), 3.45 (m, 2H, H-11), 3.30 (s, 3H, H-12), 2.70 (m, 1H, H-4), 1.40-2.40 (kb, 8H, H-3, H-6, H-7, H-8) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 72.68, 71.92 (C-11), 71.86, 70.42 (C-9), 70.91, 69.27 (C-10), 67.93, 63.44 (C-5), 62.49 (C-12), 59.09, 58.62 (C-2), 40.31, 40.01 (C-4), 33.72, 32.53 (C-8), 32.46, 31.64 (C-6), 32.34, 31.01 (C-3), 24.60, 24.47 (C-7) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 228 (1) [M^+], 211 (8), 198 (2), 170 (2), 153 (1), 139 (11), 124 (5), 109 (7), 94 (3), 89 (20), 82 (13), 67 (19), 59 (100), 54 (7), 41 (12).

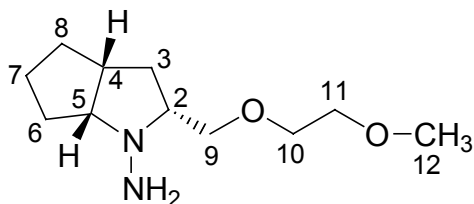
(*all-R*)-2-Amino-3-methoxyethoxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (59c**)**

Ansatz: 0.59 g (2.58 mmol) Nitrosamin **58c**
 0.15 g (3.88 mmol) LAH
 50 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV1

Ausbeute: 0.53 g (94.6%) als leicht gelbe Flüssigkeit

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: 214.30 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 3.55 (m, 5H, H-5, H-10, H-11), 3.31 (s, 3H, H-12), 3.11 (s_{breit} , 2H, N-H_2), 2.82 (dd, $J=5.82, 8.56$ Hz, 1H, H-9), 2.35-2.65 (kb, 2H, H-2, H-9), 2.05 (m, 1H, H-4), 0.90-1.65 (kb, 8H, H-3, H-6, H-7, H-8) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 76.09 (C-5), 75.03 (C-11), 71.92 (C-9), 70.69 (C-10), 69.29 (C-2), 59.10 (C-12), 38.52 (C-4), 35.03 (C-8), 33.61 (C-6), 32.29 (C-3), 24.03 (C-7) ppm.

(S)-(1-Ethylpropyridin)-(2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin (60a)

Ansatz: 2.60 g (20 mmol) Hydrazin **47a**

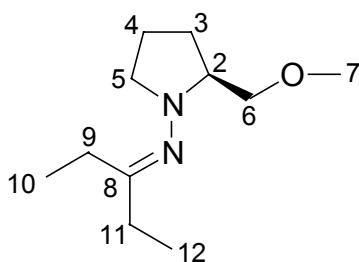
1.81 g (21 mmol) Pentan-2-on

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 3.57 g (90%) als leicht oranges Öl

R_f-Wert: 0.71 [Diethylether]

C₁₁H₂₂N₂O: 198.31 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 3.38 (dd, J=4.06, 9.40 Hz, 1H, H_a-6), 3.32 (s, 3H, H-7), 3.20 (dd, J=7.00, 9.40 Hz, 1H, H_b-6), 3.10 (m, 1H, H-2), 3.05 (m, 1H, H_a-5), 2.15-2.50 (kb, 5H, H_b-5, H-9, H-11), 2.00 (m, 1H, H_a-3), 1.80 (m, 2H, H-4), 1.65 (m, 1H, H_b-3), 1.06 (2t, J=7.62 Hz, 6H, H-10, H-12) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

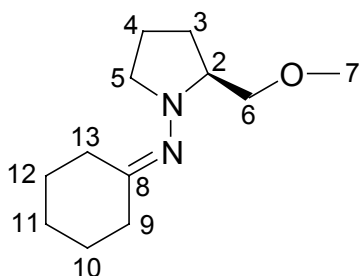
δ = 173.71 (C-8), 75.71 (C-6), 66.34 (C-2), 59.36 (C-7), 55.38 (C-5), 29.03 (C-11), 26.95 (C-3), 23.82 (C-9), 22.28 (C-4), 12.06 (C-12), 14.21 (C-10) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 198 (7.4) [M⁺], 154 (9.9), 153 (100), 84 (7.4), 71 (8.1), 70 (12.7), 56 (98.0), 45 (9.1), 42 (10.0), 41 (19.6).

(S)-Cyclohexyliden-(2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin (61a)

Ansatz: 1.03 g (5.00 mmol) Hydrazin **47a**
 0.50 g (5.10 mmol) Cyclohexanon
 Durchführung: nach AAV13
 Ausbeute: 1.01 g (96.2%) als leicht braunes Öl
 R_f -Wert: 0.51 [CH_2Cl_2 -MeOH 10:1 (v/v)]
 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 210.32 g/mol



^1H -NMR (500MHz, CDCl_3):

δ = 3.43 (dd, $J=4.05, 9.40$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a-6}}$), 3.32 (s, 3H, H-7), 3.23 (dd, $J=7.02, 9.40$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b-6}}$), 3.15 (m, 1H, H-2), 3.05 (m, 1H, $\text{H}_{\text{a-5}}$), 2.65 (m, 2H, H-11), 2.45 (q, $J=8.75$, 1H, $\text{H}_{\text{b-5}}$), 2.30 (m, 2H, H-9), 1.50-2.05 (kb, 10H, H-3, H-4, H-10, H-12, H-13) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

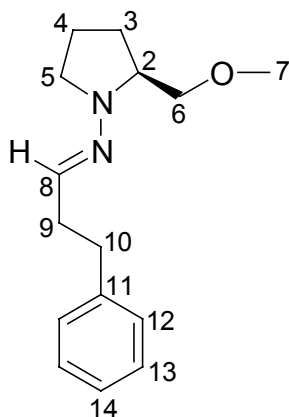
δ = 169.84 (C-8), 75.50 (C-6), 66.07 (C-2), 59.18 (C-7), 55.11 (C-5), 35.91 (C-9), 29.49 (C-11), 27.66 (C-13), 26.71 (C-10), 26.68 (C-12), 26.03 (C-3), 22.03 (C-4) ppm.

(S)-(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-(3-phenylpropyliden)-amin (65a)

Ansatz: 0.70 g (5.38 mmol) Hydrazin **47a**
 0.74 g (5.48 mmol) 3-Phenylpropionaldehyd
 Durchführung: nach AAV13
 Ausbeute: 1.58 g (99.2%) als leicht oranges Öl

R_F-Wert: 0.42 [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)]

C₁₅H₂₂N₂O: 246.35 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 7.25 (m, 2H, H-13), 7.18 (m, 3H, H-12, H-14), 6.64 (t, J=5.33 Hz, 1H, H-8), 3.55 (m, 1H, H_a-6), 3.40 (m, 2H, H-2, H_b-6), 3.35 (s, 3H, H-7), 3.30 (m, 1H, H_a-5), 2.80 (t, J=7.90 Hz, 2H, H-10), 2.70 (m, 1H, H_b-5), 2.54 (m, 2H, H-9), 1.70-2.00 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 141.76 (C-11), 137.73 (C-8), 128.60 (C-13), 128.44 (C-12), 125.97 (C-14), 74.93 (C-6), 63.54 (C-2), 59.34 (C-7), 50.48 (C-5), 34.92 (C-10), 34.24 (C-9), 26.73 (C-3), 22.30 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 246 (18) [M⁺], 201 (100), 132 (13), 104 (28), 91 (62), 70 (92), 55 (21), 43 (40).

(S)-(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-(4-methylbenzyliden)-amin (64a)

Ansatz: 0.12 g (0.92 mmol) Hydrazin **47a**

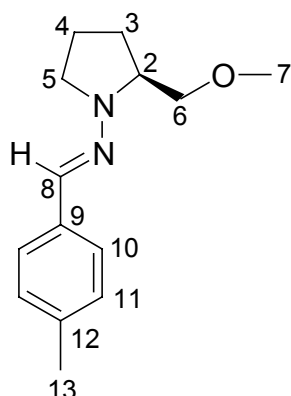
0.11 g (0.94 mmol) 4-Methylbenzaldehyd

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 0.143 g (67%) als leicht braunes Öl

R_F-Wert: 0.54 [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)]

C₁₄H₂₀N₂O: 308.42 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.45 (d, J=8.05 Hz, 2H, H-10), 7.32 (s, 1H, H-8), 7.10 (d, J=8.05 Hz, 2H, H-11),
3.65 (m, 2H, H-6), 3.50 (m, 2H, H-2, H_a-5), 3.40 (s, 3H, H-7), 3.00 (m, 1H, H_b-5),
2.33 (s, 3H, H-13), 1.80-2.12 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 145.67 (C-12), 136.86 (C-9), 133.13 (C-8), 129.84 (C-11), 129.24 (C-10), 74.77
(C-6), 63.24 (C-2), 59.39 (C-7), 49.20 (C-5), 26.92 (C-3), 22.34 (C-4), 22.01
(C-13) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 232 (44) [M⁺], 201 (18), 187 (100), 118 (45), 103 (10), 91 (78), 77 (9), 70
(90), 51 (10), 41 (45).

(S)-(2-Benzyloxymethylpyrrolidin-1-yl)-(1-ethylpropyliden)-amin (60b)

Ansatz: 1.04 g (5.03 mmol) Hydrazin **47b**

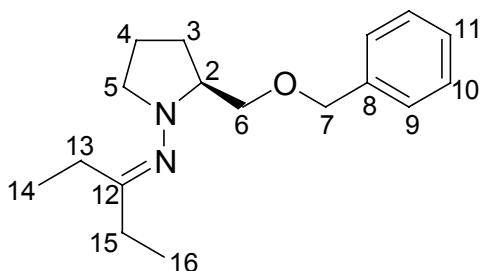
0.44 g (5.10 mmol) Pentan-3-on

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 1.12 g (81.2%) als leicht gelbes Öl

R_F-Wert: 0.33 [Diethylether]

$C_{17}H_{26}N_2O$: 274.40 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 7.30 (m, 5H, 2xH-9, 2xH-10, H-11), 4.51 (s, 2H, H-7), 3.49 (dd, $J=4.05$, 9.22 Hz, 1H, H_a -6), 3.30 (dd, $J=6.98$, 9.22 Hz, 1H, H_b -6), 3.20 (m, 1H, H-2), 3.02 (m, 1H, H_a -5), 1.60-2.51 (kb, 9H, H-3, H-4, H_b -5, H-13, H-15), 1.15 (2t, $J=7.62$ Hz, 6H, H-14, H-16) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 173.30 (C-12), 138.80 (C-8), 128.22 (C-10), 127.52 (C-9), 127.33 (C-11), 73.11 (C-7), 72.94 (C-6), 66.14 (C-2), 50.71 (C-5), 28.70 (C-15), 26.81 (C-3), 23.48 (C-13), 21.98 (C-4), 11.82 (C-16), 10.95 (C-14) ppm.

(S)-(2-Benzyloxymethylpyrrolidin-1-yl)-cyclohexyliden-amin (61b)

Ansatz: 1.03 g (5.00 mmol) Hydrazin **47b**

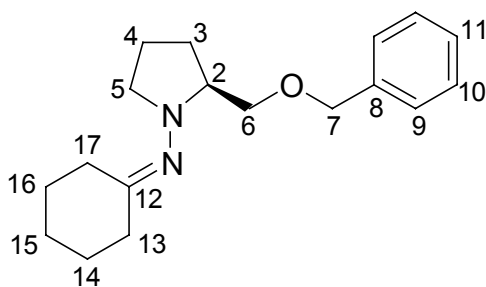
0.50 g (5.10 mmol) Cyclohexanon

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 1.31 g (91.6%) als leicht braunes Öl

R_f -Wert: 0.84 [CH_2Cl_2 -MeOH 10:1 (v/v)]

$C_{18}H_{26}N_2O$: 286.41 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 7.25 (m, 5H, H-9, H-10, H-11), 4.45 (s, 2H, H-7), 3.43 (dd, $J=4.11$, 9.40 Hz, 1H, H_a -6), 3.28 (dd, $J=6.94$, 9.40 Hz, 1H, H_b -6), 3.15 (m, 1H, H-2), 3.00 (m, 1H, H_a -5), 2.55 (m, 1H, H_b -5), 2.35 (q, $J=8.64$ Hz, 1H, H_a -13), 2.25 (m, 3H, H_b -13, H-15), 1.40-2.20 (kb, 10H, H-3, H-4, H-14, H-16, H-17) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 169.92 (C-12), 138.94 (C-8), 128.34 (C-9), 127.77 (C-10), 127.43 (C-11), 73.26 (C-7), 73.03 (C-6), 66.21 (C-2), 55.20 (C-5), 35.92 (C-13), 29.56 (C-15), 27.68 (C-17), 26.90 (C-14), 26.74 (C-16), 26.06 (C-3), 22.10 (C-4) ppm.

(S)-(2-Benzyloxymethylpyrrolidin-1-yl)-(3-phenylpropyliden)-amin (65b)

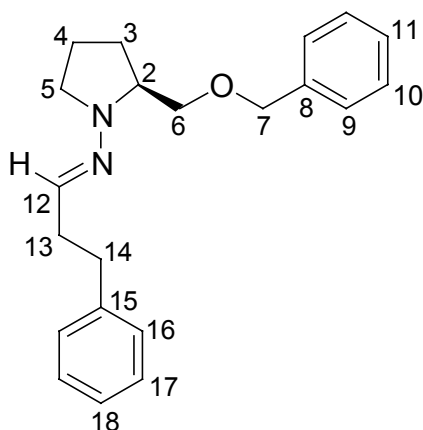
Ansatz: 1.03 g (5.00 mmol) Hydrazin **47b**
0.68 g (5.10 mmol) 3-Phenylpropionaldehyd

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 1.58 g (98.1%) als leicht oranges Öl

R_f -Wert: 0.47 [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)]

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 322.44 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 7.25 (m, 10H, H-9, H-10, H-11, H-16, H-17, H-18), 6.60 (t, $J=5.23$ Hz, 1H, H-12), 4.52 (s, 2H, H-7), 3.20-3.70 (kb, 5H, H-2, H_a -5, H-6), 2.70 (m, 3H, H_b -5, H-14), 2.50 (m, 2H, H-13), 1.88 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 141.80 (C-15), 138.78 (C-8), 137.34 (C-12), 128.62 (C-17), 128.47 (C-10), 128.45 (C-16), 127.77 (C-9), 127.60 (C-11), 125.99 (C-18), 73.45 (C-7), 72.56 (C-6), 63.48 (C-2), 50.40 (C-5), 34.93 (C-14), 34.28 (C-13), 27.02 (C-3), 22.29 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 322 (18) [M^+], 201 (100), 117 (22), 105 (58), 70 (84), 55 (20), 43 (53).

(S)-(2-Benzyloxymethylpyrrolidin-1-yl)-(4-methylbenzyliden)-amin (64b)

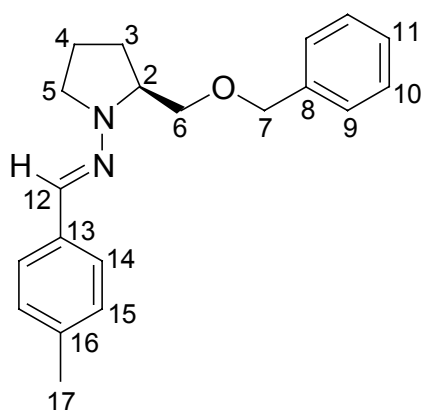
Ansatz: 1.03 g (5.00 mmol) Hydrazin **47b**
0.61 g (5.10 mmol) 4-Methylbenzaldehyd

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 1.03 g (67.1%) als leicht braunes Öl

R_f -Wert: 0.62 [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)]

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: 308.42 g/mol

 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 7.49 (d, $J=8.00$ Hz, 2H, H-14), 7.35 (m, 5H, H-9, H-10, H-11), 7.25 (s, 1H, H-12), 7.15 (d, $J=8.00$ Hz, 2H, H-15), 4.61 (s, 2H, H-7), 3.80 (dd, $J=3.43, 8.80$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-6}$), 3.75 (m, 1H, H-2), 3.65 (dd, $J=6.58, 8.80$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-6}$), 3.48 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-5}$), 3.05 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-5}$), 2.35 (s, 3H, H-17), 1.90-2.10 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 145.68 (C-12), 138.76 (C-8), 136.85 (C-16), 134.30 (C-13), 129.87 (C-15), 129.28 (C-14), 128.48 (C-10), 127.75 (C-9), 127.63 (C-11), 73.48 (C-7), 72.38 (C-6), 63.28 (C-2), 49.18 (C-5), 27.16 (C-3), 22.38 (C-4), 21.43 (C-17 ppm.)

MS(EI):

m/z (%) = 308 (32) [M^+], 187 (100), 118 (26), 91 (88), 70 (68), 41 (30).

(S)-(1-Ethylpropyliden)-[2-(2-methoxyethoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-amin (60c)

Ansatz: 1.74 g (10 mmol) Hydrazin **47c**

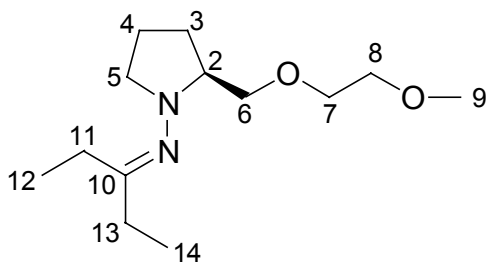
0.88 g (10.2 mmol) Pentan-3-on

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 1.68 g (69.4%) als leicht braunes Öl

R_f -Wert: [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)]

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: 242.36 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 3.80 (m, 1H, H-2), 3.55 (m, 3H, H_a -6, H-7), 3.45 (m, 3H, H_b -6, H-8), 3.30 (s, 3H, H-9), 3.10 (m, 1H, H_a -5), 2.95 (m, 1H, H_b -5), 1.55-2.45 (kb, 8H, H-3, H-4, H-11, H-13), 1.06 (2t, $J=7.62$ Hz, 6H, H-12, H-14) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 173.33 (C-10), 74.31 (C-8), 72.02 (C-6), 70.56 (C-7), 66.00 (C-2), 59.07 (C-9), 55.08 (C-5), 28.75 (C-13), 26.98 (C-3), 23.46 (C-4), 22.04 (C-11), 11.88 (C-12), 10.99 (C-14) ppm.

(S)-Cyclohexyliden-[2-(2-methoxyethoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-amin (61c)

Ansatz: 1.74 g (10 mmol) Hydrazin **47c**

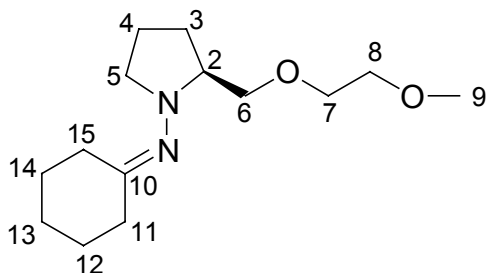
1.00 g (10.2 mmol) Cyclohexanon

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 2.02 g (79.5%) als leicht braunes Öl

R_f -Wert: 0.51 [CH_2Cl_2 -MeOH 10:1 (v/v)]

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: 254.37 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 3.80 (m, 1H, H-2), 3.55 (m, 3H, H_a -6, H-7), 3.48 (m, 3H, H_b -6, H-8), 3.30 (s, 3H, H-9), 3.12 (m, 1H, H_a -5), 2.98 (m, 1H, H_b -5), 2.59 (m, 1H, H_a -11), 1.50-2.62 (kb, 13H, H-3, H-4, H_b -11, H-12, H-13, H-14, H-15) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 169.80 (C-10), 74.23 (C-8), 72.03 (C-6), 70.61 (C-7), 66.01 (C-2), 59.05 (C-9), 55.09 (C-5), 35.88 (C-11), 29.48 (C-13), 27.66 (C-15), 26.92 (C-12), 26.70 (C-3), 26.02 (C-14), 22.05 (C-4) ppm.

(S)-(2-Methoxyethoxymethylpyrrolidin-1-yl)-(3-phenylpropyliden)-amin (65c)

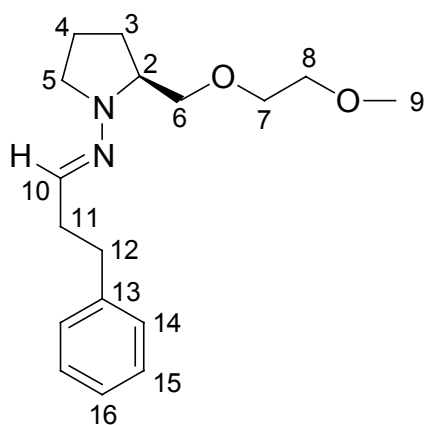
Ansatz: 0.96 g (5.50 mmol) Hydrazin **47c**
0.78 g (5.78 mmol) 3-Phenylpropionaldehyd

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 1.60 g (98.8%) als leicht oranges Öl

R_f -Wert: 0.44 [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)]

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: 290.40 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ = 7.15 (m, 5H, H-14, H-15, H-16), 6.55 (t, $J=5.34$ Hz, 1H, H-10), 3.78 (m, 1H, H_a -6), 3.60 (m, 1H, H_b -6), 3.55 (m, 2H, H-8), 3.47 (m, 2H, H-7), 3.35 (m, 1H, H_a -5), 3.30 (s, 3H, H-9), 3.20 (m, 1H, H_b -5), 2.70 (m, 3H, H-2, H-12), 2.49 (m, 1H, H_a -3), 1.81 (m, 4H, H-4, H-11), 1.58 (m, 1H, H_b -3) ppm.

^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3):

δ = 141.76 (C-13), 137.27 (C-10), 128.58 (C-15), 128.44 (C-14), 125.95 (C-16), 73.56 (C-6), 72.04 (C-8), 70.71 (C-7), 63.34 (C-9), 59.13 (C-2), 50.39 (C-5), 34.86 (C-12), 34.22 (C-11), 26.68 (C-3), 22.23 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 290 (18) [M^+], 201 (100), 159 (16), 145 (19), 132 (16), 117 (35), 105 (39), 91 (89), 71 (97), 59 (49), 43 (62).

(S)-(2-Methoxyethoxymethylpyrrolidin-1-yl)-(4-methylbenzyliden)-amin (64c)

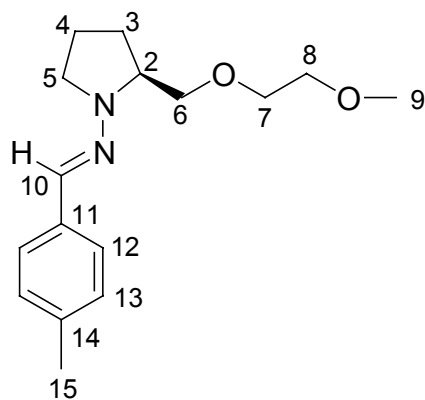
Ansatz: 0.96 g (5.50 mmol) Hydrazin **47c**
 0.69 g (5.78 mmol) 4-Methylbenzaldehyd

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 0.77 g (50.6%) als leicht braunes Öl

R_f -Wert: 0.60 [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)]

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: 276.37.42 g/mol



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ = 7.42 (d, $J=8.03$ Hz, 2H, H-12), 7.19 (s, 1H, H-10), 7.10 (d, $J=8.03$ Hz, 2H, H-13), 3.80 (dd, $J=3.79, 9.59$ Hz, 1H, H_a -6), 3.68 (m, 3H, H-2, H-7), 3.54 (m, 3H, H_b -6, H-8), 3.43 (m, 1H, H_a -5), 3.37 (s, 3H, H-9), 3.03 (q, $J=8.30$ Hz, 1H, H_b -5), 2.31 (s, 3H, H-15), 1.80-2.05 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ = 136.65 (C-11), 134.67 (C-14), 132.57 (C-10), 129.11 (C-12), 125.28 (C-13), 73.38 (C-6), 72.02 (C-8), 70.75 (C-7), 63.08 (C-2), 59.01 (C-9), 49.05 (C-5), 27.04 (C-3), 22.21 (C-4), 21.22 (C-15) ppm.

(*all-R*)-[3-Benzoyloxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(1-ethylpropyliden)-amin (62b)

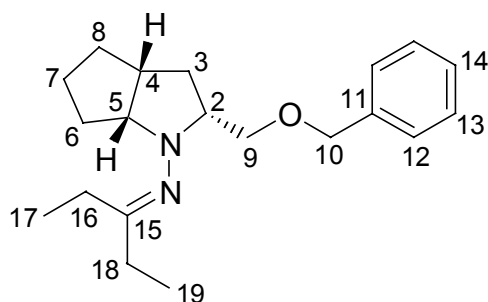
Ansatz: 0.370 g (1.5 mmol) Hydrazin **59b**

0.132 g (1.53 mmol) Pentan-3-on

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 0.333 g (70.6%) als leicht braunes Öl

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: 314.47 g/mol



^1H -NMR (300MHz, CDCl_3):

δ = 7.30 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 4.50 (m, 2H, H-10), 3.00-4.00 (kb, 4H, H-2, H-5, H-9), 0.75-2.75 (kb, 19H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-8, H-16, H-17, H-18, H-19) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 180.29 (C-15), 138.44 (C-11), 128.46 (C-13), 127.67 (C-12), 126.96 (C-14), 73.41 (C-5), 73.94 (C-10), 73.54 (C-9), 65.99 (C-2), 38.89 (C-4), 35.09 (C-8), 33.65 (C-6), 32.32 (C-3), 28.39 (C-18), 24.10 (C-7), 23.19 (C-16), 12.09 (C-17), 11.02 (C-19) ppm.

(all-*R*)-[3-Benzoyloxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-cyclohexyliden-amin (63b)

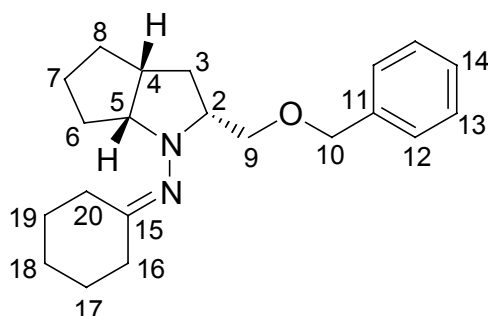
Ansatz: 0.37 g (1.50 mmol) Hydrazin **59b**

0.15 g (1.53 mmol) Cyclohexanon

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 0.37 g (75.5%) als leicht braunes Öl

C₂₁H₃₀N₂O₂: 326.48 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.30 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 4.50 (m, 2H, H-10), 3.80 (m, 1H, H-2), 3.10-3.50 (kb, 3H, H-5, H-9), 2.95 (m, 1H, H-4), 1.00-2.65 (kb, 18H, H-3, H-6, H-7, H-8, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 177.37 (C-15), 138.44 (C-11), 128.46 (C-13), 127.67 (C-12), 126.96 (C-14), 72.29 (C-5), 73.94 (C-10), 73.54 (C-9), 65.78 (C-2), 38.92 (C-4), 38.92 (C-16), 34.40 (C-8), 32.72 (C-6), 32.08 (C-3), 29.90 (C-18), 28.89 (C-20), 27.95 (C-17), 27.80 (C-19), 24.08 (C-7) ppm.

(all-*R*)-(1-Ethylpropyliden)-[3-methoxyethoxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-amin (62c)

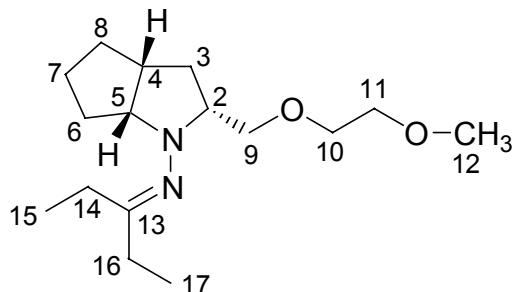
Ansatz: 0.214 g (1.00 mmol) Hydrazin **59c**

0.088 g (1.02 mmol) Pentan-3-on

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 0.250 g (88.3%) als leicht braunes Öl

$C_{16}H_{30}N_2O_2$: 282.42 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 3.10-3.60 (kb, 10H, H-2, H-5, H_a -9, H-10, H-11, H-12), 2.80 (m, 1H, H_b -9), 0.80-2.50 (kb, 19H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-8, H-14, H-15, H-16, H-17) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 179.95 (C-13), 76.09 (C-5), 75.03 (C-11), 71.92 (C-9), 70.69 (C-10), 65.73 (C-2), 59.10 (C-12), 38.52 (C-4), 35.03 (C-8), 33.61 (C-6), 32.29 (C-3), 28.38 (C-16), 24.03 (C-7), 22.67 (C-14), 12.04 (C-15), 10.99 (C-17) ppm.

(all-R)-Cyclohexyliden-[3-methoxyethoxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-amin (63c)

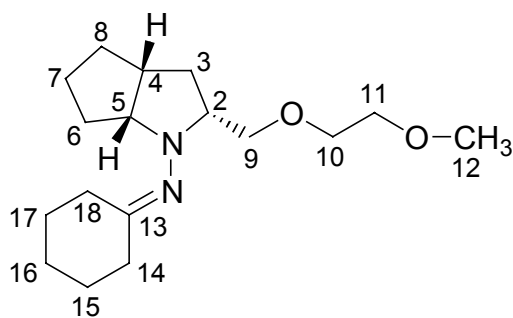
Ansatz: 0.214 g (1.00 mmol) Hydrazin **59c**

0.100 g (1.02 mmol) Cyclohexanon

Durchführung: nach AAV13

Ausbeute: 0.176 g (59.9%) als leicht braunes Öl

$C_{17}H_{30}N_2O_2$: 294.43 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 2.70-3.55 (kb, 11H, H-2, H-5, H-9, H-10, H-11, H-12), 1.00-2.50 (kb, 19H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-8, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 177.11 (C-13), 74.37 (C-11), 72.25 (C-5), 71.92 (C-9), 70.69 (C-10), 65.73 (C-2), 59.07 (C-12), 38.85 (C-4), 36.11 (C-14), 34.52 (C-8), 33.62 (C-6), 32.03 (C-3), 30.84 (C-16), 29.74 (C-18), 27.79 (C-15), 26.24 (C-17), 23.98 (C-7) ppm.

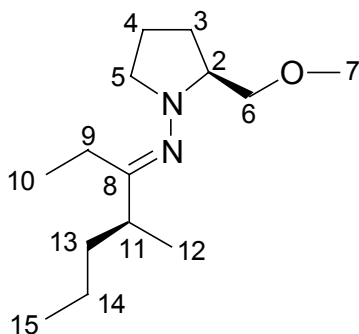
(S,S)-(1-Ethyl-2-methylpentyliden)-(2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin (66a)

Ansatz: 1.30 g (6.56 mmol) Hydrazon **60a**
 3.61 mL (7.22 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 1.25 g (0.72 mL, 7.35 mmol) Propyliodid
 30 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV14

Ausbeute: 1.38g (87.7%) als leicht orangefarbene Flüssigkeit

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$: 240.39 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 3.50 (m, 1H, $\text{H}_{\text{a-6}}$), 3.32 (s, 3H, H-7), 3.25 (m, 2H, H-2, $\text{H}_{\text{b-6}}$), 3.00 (m, 1H, $\text{H}_{\text{a-5}}$), 2.46 (q, $J=8.82$ Hz, 2H, H-11), 2.17 (dq, $J=1.36, 7.50$ Hz, 2H, H-9), 1.15-2.05 (kb, 11H, H-3, H-4, $\text{H}_{\text{b-5}}$, H-13, H-14), 1.12 (t, $J=7.50$ Hz, 3H, H-10), 1.05 (d, $J=7.04$ Hz, 3H, H-12), 0.91 (t, $J=7.10$ Hz, 3H, H-15) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 176.05 (C-8), 75.63 (C-6), 66.03 (C-2), 59.01 (C-7), 55.19 (C-5), 36.85 (C-13), 34.44 (C-11), 26.65 (C-9), 23.62 (C-3), 21.86 (C-4), 20.67 (C-14), 18.24 (C-12), 14.35 (C-15), 12.45 (C-10) ppm.

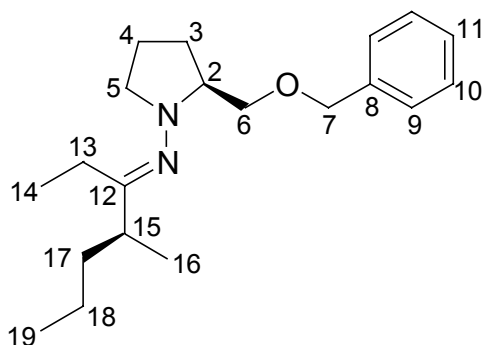
**(S,S)-(2-Benzylloxymethylpyrrolidin-1-yl)-(1-ethyl-2-methylpentyliden)-amin
(66b)**

Ansatz: 2.30 g (8.38 mmol) Hydrazon **60b**
4.61 mL (9.22 mmol) LDA-Lösung (~2M)
1.60 g (0.92 mL, 9.39 mmol) Propyliodid
40 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV14

Ausbeute: 2.26 g (85.3%) als leicht orangefarbene Flüssigkeit

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$: 316.48 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 7.32 (m, 5H, H-9, H-10, H-11), 4.51 (s, 2H, H-7), 3.00-3.90 (kb, 4H, H-2, H-6, H_a-5), 2.45 (m, 2H, H-13), 2.20 (m, 1H, H-15), 1.21-2.18 (kb, 9H, H-3, H-4, H_b-5, H-17, H-18), 1.20 (d, $J=6.32$ Hz, 3H, H-16), 0.80-1.10 (kb, 6H, H-14, H-19) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 175.95 (C-12), 138.80 (C-8), 128.23 (C-10), 127.53 (C-9), 127.34 (C-11), 73.12 (C-7), 72.95 (C-6), 66.13 (C-2), 55.09 (C-5), 36.81 (C-17), 34.42 (C-15), 26.83 (C-13), 23.63 (C-3), 21.92 (C-4), 20.70 (C-18), 18.21 (C-16), 14.33 (C-19), 12.44 (C-14) ppm.

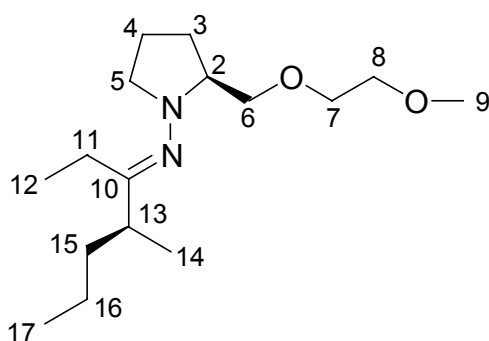
(S,S)-(1-Ethyl-2-methylpentyliden)-[2-(2-methoxyethoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-amin (66c)

Ansatz: 1.21 g (5.00 mmol) Hydrazon **60c**
 2.75 mL (5.50 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 0.95 g (0.55 mL, 5.60 mmol) Propyliodid
 25 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV14

Ausbeute: 1.20 g (84.5%) als leicht orangegelbe Flüssigkeit

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$: 284.44 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 3.80 (m, 1H, H-2), 3.42 (m, 3H, H_a-6, H-7), 3.33 (m, 3H, H_b-6, H-8), 3.19 (s, 3H, H-9), 2.99 (m, 1H, H_a-5), 2.89 (m, 1H, H_b-5), 2.48 (m, 2H, H-11), 1.30-2.30 (kb,

9H, H-3, H-4, H-13, H-15, H-16), 1.10 (d, $J=7.20$ Hz, 3H, H-14), 0.90 (m, 6H, H-12, H-17) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 173.38 (C-10), 74.30 (C-8), 72.02 (C-6), 70.55 (C-7), 66.00 (C-2), 59.05 (C-9), 55.09 (C-5), 35.49 (C-15), 32.40 (C-13), 28.84 (C-11), 26.96 (C-3), 23.53 (C-4), 22.18 (C-16), 15.68 (C-14), 14.19 (C-17), 11.88 (C-12) ppm.

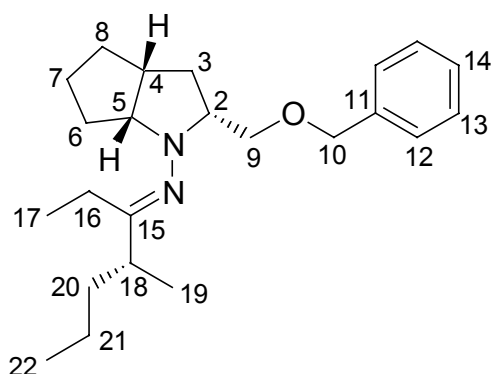
(*all-R*)-[3-Benzyloxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(1-ethyl-2-methyl-pentyliden)-amin (68b)

Ansatz: 0.33 g (1.05 mmol) Hydrazon **62b**
 0.58 mL (1.16 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 0.20 g (0.12 mL, 1.18 mmol) Propyliodid
 5 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV14

Ausbeute: 0.233 g (62.4%) als leicht orangegelbe Flüssigkeit

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$: 356.54 g/mol



^1H -NMR (300MHz, CDCl_3):

δ = 7.28 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 4.63 (m, 2H, H-10), 2.95-3.80 (kb, 4H, H-2, H-5, H-9), 0.79-2.70 (kb, 19H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-8, H-16, H-18, H-19, H-20, H-21), 0.89 (m, 6H, H-17, H-22) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 178.29 (C-15), 138.44 (C-11), 128.46 (C-13), 127.67 (C-12), 126.96 (C-14), 73.41 (C-5), 73.94 (C-10), 73.54 (C-9), 65.99 (C-2), 38.89 (C-4), 36.57 (C-20), 35.09 (C-8), 34.38 (C-18), 33.65 (C-6), 32.32 (C-3), 27.04 (C-16), 24.10 (C-7), 20.30 (C-21), 18.45 (C-19), 14.89 (C-22), 12.02 (C-17) ppm.

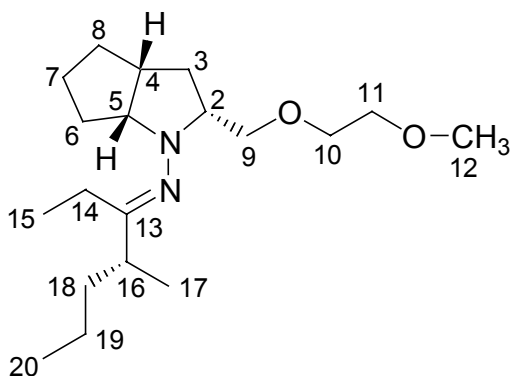
(*all-R*)-(1-Ethyl-2-methylpentyliden)-[3-methoxyethoxymethyl-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-1-yl]-amin (68c)

Ansatz: 0.25 g (0.885 mmol) Hydrazon **62c**
 0.50 mL (0.974 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 0.17 g (0.10 mL, 0.991 mmol) Propyliodid
 5 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV14

Ausbeute: 0.184 g (64.1%) als leicht orangefarbene Flüssigkeit

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$: 324.50 g/mol



^1H -NMR (300MHz, CDCl_3):

δ = 3.10-3.60 (kb, 10H, H-2, H-5, H_a -9, H-10, H-11, H-12), 2.80 (m, 1H, H_b -9), 1.00-2.50 (kb, 19H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-8, H-14, H-16, H-17, H-18, H-19) 0.93 (m, 6H, H-15, H-20) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 179.95 (C-13), 76.09 (C-5), 75.03 (C-11), 71.92 (C-9), 70.69 (C-10), 65.73 (C-2), 59.10 (C-12), 38.52 (C-4), 35.49 (C-18), 35.03 (C-8), 33.61 (C-6), 32.29 (C-3), 30.34 (C-16), 28.38 (C-14), 24.03 (C-7), 22.67 (C-19), 14.19 (C-20), 12.04 (C-17), 10.99 (C-15) ppm.

(S)-4-Methylheptan-3-on (72)

Ansatz: 1.00 g (4.16 mmol) (S,S)-(1-Ethyl-2-methylpentyliden)-(2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-amin **66a**

40 mL CH₂Cl₂

Durchführung: nach AAV15

Ausbeute: 0.45 g (83.4%)

ee-Wert: 83.6 %

Ansatz: 2.00 g (6.32 mmol) (S,S)-(2-Benzoyloxymethylpyrrolidin-1-yl)-(1-ethyl-2-methylpentyliden)-amin **66b**

60 mL CH₂Cl₂

Durchführung: nach AAV15

Ausbeute: 0.81 g (85.7%)

ee-Wert: 82.6 %

Ansatz: 1.00 g (3.52 mmol) (S,S)-(1-Ethyl-2-methylpentyliden)-[2-(2-methoxyethoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-amin **66c**

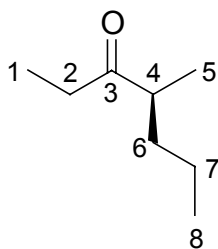
40 mL CH₂Cl₂

Durchführung: nach AAV15

Ausbeute: 0.38 mg (84.1%)

ee-Wert: 84.8 %

C₈H₁₆O: 128.21 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3):

δ = 2.56 (se, $J=6.78$ Hz, 1H, H-4), 2.45 (m, 2H, H-2), 1.20-1.75 (kb, 4H, H-6, H-7), 1.06 (d, $J=6.95$ Hz, 3H, H-5), 1.04 (t, $J=7.25$ Hz, 3H, H-1), 0.90 (m, 3H, H-8) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ = 215.56 (C-3), 45.92 (C-4), 35.29 (C-6), 34.24 (C-2), 20.47 (C-7), 16.45 (C-8), 14.12 (C-1), 7.89 (C-3) ppm.

(*R*)-4-Methylheptan-3-on (72)

Ansatz: 200 mg (0.56 mmol) (*all-R*)-[3-Benzyloxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]-octan-1-yl]-(1-ethyl-2-methylpentyliden)-amin **68b**
10 mL CH_2Cl_2

Durchführung: nach AAV15

Ausbeute: 44 mg (61.5%)

ee-Wert: 80.9 %

Ansatz: 150 mg (0.46 mmol) (*all-R*)-(1-Ethyl-2-methylpentyliden)-[3-methoxyethoxymethyl-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-1-yl]-amin **68c**
10 mL CH_2Cl_2

Durchführung: nach AAV15

Ausbeute: 38 mg (63.8%)

ee-Wert: 81.4 %

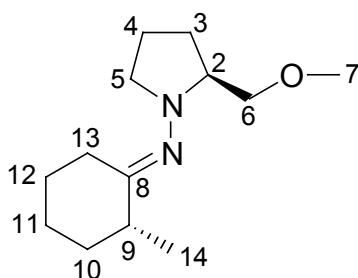
(S,R)-(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-(2-methylcyclohexyliden)-amin (67a)

Ansatz: 1.38 g (6.56 mmol) Hydrazon **61a**
 3.61 mL (7.22 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 1.04 g (0.46 mL, 7.35 mmol) Methyljodid
 30 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV14

Ausbeute: 1.06 g (72.2%) als leicht orangefarbene Flüssigkeit

C₁₃H₂₄N₂O: 224.34 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 3.43 (dd, J=4.05, 9.40 Hz, 1H, H_a-6), 3.32 (s, 3H, H-7), 3.23 (dd, J=7.02, 9.40 Hz, 1H, H_b-6), 3.15 (m, 1H, H-2), 3.05 (m, 1H, H_a-5), 2.65 (m, 2H, H-11), 2.45 (q, J=8.75, 1H, H_b-5), 1.50-2.05 (kb, 10H, H-3, H-4, H-9, H-10, H-12, H-13) 1.10 (d, J=6.50 Hz, 2H, H-14) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 169.98 (C-8), 75.53 (C-6), 66.11 (C-2), 59.23 (C-7), 55.19 (C-5), 45.83 (C-9), 35.91 (C-13), 29.54 (C-11), 26.71 (C-12), 26.68 (C-10), 26.08 (C-3), 22.08 (C-4), 16.48 (C-14) ppm.

(S,R)-(2-Benzoyloxymethylpyrrolidin-1-yl)-(2-methylcyclohexyliden)-amin (67b)

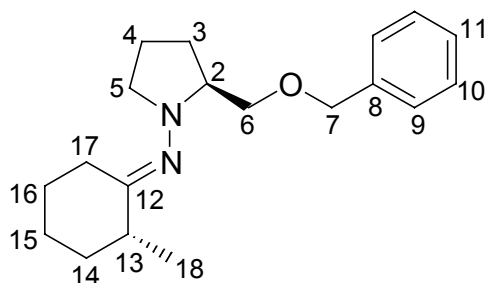
Ansatz: 2.40 g (8.38 mmol) Hydrazon **61b**
 4.61 mL (9.22 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 1.33 g (0.59 mL, 9.39 mmol) Methyljodid

40 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV14

Ausbeute: 1.86 g (73.8%) als leicht orangegelbe Flüssigkeit

$C_{19}H_{28}N_2O$: 300.44 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 7.30 (m, 5H, H-9, H-10, H-11), 4.51 (s, 2H, H-7), 3.75 (m, 2H, H-17), 3.51 (dd, $J=4.10, 9.40$ Hz, 1H, H_a -6), 3.35 (dd, $J=6.95, 9.40$ Hz, 1H, H_b -6), 3.22 (m, 1H, H-2), 3.05 (m, 1H, H_a -5), 1.40-2.70 (kb, 12H, H-3, H-4, H_b -5, H-13, H-14, H-15, H-16), 1.14 (d, $J=6.50$ Hz, 2H, H-18) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 169.85 (C-12), 138.92 (C-8), 128.32 (C-9), 127.71 (C-10), 127.42 (C-11), 73.26 (C-7), 73.03 (C-6), 66.21 (C-2), 51.34 (C-5), 45.79 (C-13), 35.92 (C-17), 29.55 (C-15), 26.89 (C-16), 26.73 (C-14), 26.04 (C-3), 22.08 (C-4), 19.34 (C-18) ppm.

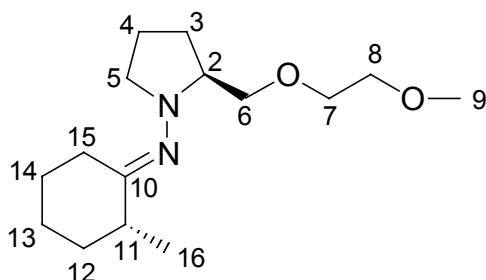
(*S,R*)-[2-(2-Methoxyethoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-(2-methylcyclohexyliden)-amin (67c)

Ansatz: 1.27 g (5.00 mmol) Hydrazon **61c**
 2.75 mL (5.50 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 0.79 g (0.35 mL, 5.60 mmol) Methyljodid
 25 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV14

Ausbeute: 0.93 g (69.4%) als leicht orangegelbe Flüssigkeit

$C_{15}H_{28}N_2O_2$: 268.40 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 3.80 (m, 1H, H-2), 3.55 (m, 3H, H_a -6, H-7), 3.48 (m, 3H, H_b -6, H-8), 3.30 (s, 3H, H-9), 3.00 (m, 1H, H_a -5), 2.88 (m, 1H, H_b -5), 1.50-2.55 (kb, 13H, H-3, H-4, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15), 1.14 (d, J =6.50 Hz, 2H, H-16) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 169.89 (C-10), 74.21 (C-8), 72.05 (C-6), 70.62 (C-7), 66.05 (C-2), 59.07 (C-9), 55.13 (C-5), 45.43 (C-11), 35.90 (C-15), 29.53 (C-13), 26.90 (C-14), 26.72 (C-3), 26.04 (C-12), 22.06 (C-4), 15.69 (C-16) ppm.

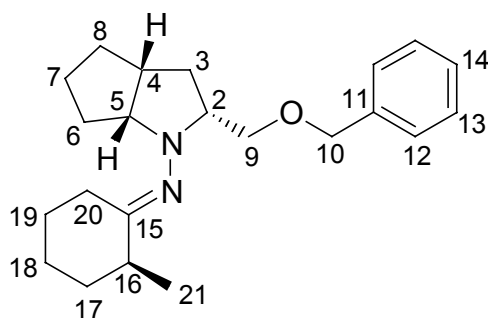
(*R,R,R,S*)-[3-Benzyloxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(2-methylcyclohexyliden)-amin (69b)

Ansatz: 0.37 g (1.13 mmol) Hydrazon **63b**
 0.62 mL (1.24 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 0.18 g (0.79 mL, 1.27 mmol) Methyljodid
 5 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV14

Ausbeute: 0.23 g (59.8%) als leicht orange Flüssigkeit

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$: 340.50 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 7.30 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 4.50 (m, 2H, H-10), 3.80 (m, 1H, H-2), 3.10-3.50 (kb, 3H, H-5, H-9), 2.95 (m, 1H, H-4), 1.00-2.65 (kb, 20H, H-3, H-6, H-7, H-8, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 177.37 (C-15), 138.44 (C-11), 128.46 (C-13), 127.67 (C-12), 126.96 (C-14), 72.29 (C-5), 73.94 (C-10), 73.54 (C-9), 65.78 (C-2), 45.79 (C-16), 38.92 (C-4), 34.40 (C-8), 32.72 (C-6), 32.08 (C-3), 29.90 (C-18), 28.89 (C-20), 27.95 (C-17), 27.80 (C-19), 24.08 (C-7), 19.34 (C-21) ppm.

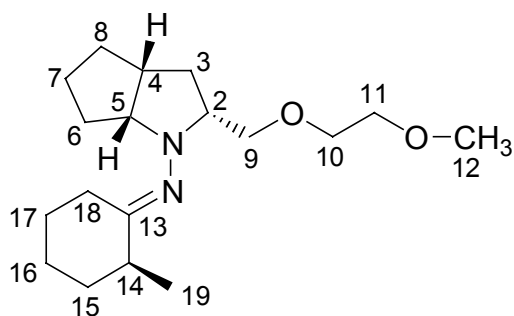
(*R,R,R,S*)-[3-Methoxyethoxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(2-methylcyclohexyliden)amin (69c)

Ansatz: 0.36 g (1.20 mmol) Hydrazon **63c**
 0.66 mL (1.32 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 0.19 g (0.08 mL, 1.34 mmol) Methyljodid
 5 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV14

Ausbeute: 0.227 g (61.3%) als leicht orange Flüssigkeit

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$: 308.46 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ = 2.70-3.55 (kb, 11H, H-2, H-5, H-9, H-10, H-11, H-12), 1.00-2.50 (kb, 21H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-8, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 177.11 (C-13), 74.37 (C-11), 72.25 (C-5), 71.92 (C-9), 70.69 (C-10), 65.73 (C-2), 59.07 (C-12), 45.43 (C-14), 38.85 (C-4), 34.52 (C-8), 33.62 (C-6), 32.03 (C-3), 30.84 (C-16), 29.74 (C-18), 27.79 (C-15), 26.24 (C-17), 23.98 (C-7), 15.69 (C-19) ppm.

(R)-2-Methylcyclohexanon (73)

Ansatz: 1.00 g (4.46 mmol) (S,R)-(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-(2-methylcyclohexyliden)-amin **67a**
50 mL CH_2Cl_2

Durchführung: nach AAV15

Ausbeute: 0.39 g (78.3%)

ee-Wert: 67.2 %

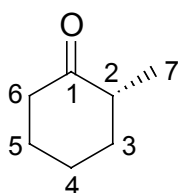
Ansatz: 1.50 g (5.00 mmol) (S,R)-(2-Benzoyloxymethylpyrrolidin-1-yl)-(2-methylcyclohexyliden)-amin **67b**
50 ml CH_2Cl_2

Durchführung: nach AAV15

Ausbeute: 0.45 g (79.4%)

ee-Wert: 68.1 %

Ansatz: 0.80 g (2.98 mmol) (*S,R*)-[2-(2-Methoxyethoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-(2-methylcyclohexyliden)-amin **67c**
 30 mL CH₂Cl₂
 Durchführung: nach AAV15
 Ausbeute: 0.26 g (77.7%)
 ee-Wert: 69.4 %
 C₇H₁₂O: 112.17 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 2.39 (m, 2H, H-2, H_a-6), 2.29 (m, 1H, H_b-6), 2.06 (m, 2H, H_a-3, H_a-4), 1.85 (m, 1H, H_a-5), 1.66 (tse, J=2.93, 11.87 Hz, 2H, H_b-4, H_b-5), 1.38 (dq, J=3.67, 12.54 Hz, 1H, H_b-3), 1.03 (d, J=6.57 Hz, 3H, H-7) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 213.60 (C-1), 45.38 (C-2), 42.48 (C-6), 30.20 (C-3), 27.97 (C-4), 25.20 (C-5), 14.74 (C-7) ppm.

(S)-2-Methylcyclohexanon (73)

Ansatz: 200 mg (0.58 mmol) (*R,R,R,S*)-[3-Benzoyloxymethyl-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-1-yl]-(2-methylcyclo-hexyliden)-amin **69b**
 10 mL CH₂Cl₂
 Durchführung: nach AAV15
 Ausbeute: 35 mg (53.2%)
 ee-Wert: 66.5 %

Ansatz: 200 mg (0.65 mmol) (*R,R,R,S*)-[3-Methoxyethoxymethyl-2-azabi-cyclo-[3.3.0]octan-1-yl]-(2-methyl-cyclohexyliden)amin **69c**

10 mL CH₂Cl₂

Durchführung: nach AAV15

Ausbeute: 41 mg (55.7%)

ee-Wert: 67.3 %

(S,R)-(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-(1-*p*-tolylpentyl)-amin (82a)

Ansatz: 0.96 g (0.92 mmol) Hydrazon **64a**

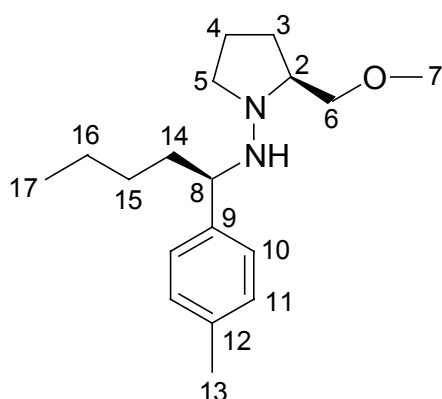
1 mL (1.01 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan)

4 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV16

Ausbeute: 0.18 g (69.1%) als leicht gelbes Öl

C₁₈H₃₀N₂O: 290.44 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.20 (d, J=7.94 Hz, 2H, H-11), 7.10 (d, J=7.94 Hz, 2H, H-10), 4.58 (t, J=6.68 Hz, 1H, H-8), 3.68 (dd, J=3.68, 9.10 Hz, 1H, H_a-6), 3.64 (m, 1H, H-2), 3.50 (dd, J=6.70, 9.10 Hz, 1H, H_b-6), 3.45 (m, 1H, H_a-5), 3.38 (s, 3H, H-7), 3.00 (q, J=8.23 Hz, 1H, H_b-5), 2.32 (s, 3H, H-13), 1.62-2.07 (kb, 6H, H-3, H-4, H-14), 1.18-1.45 (kb, 4H, H-15, H-16), 0.87 (t, 3H, H-17) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 137.04 (C-9), 134.61 (C-12), 129.12 (C-11), 129.07 (C-10), 74.74 (C-6), 74.48 (C-8), 63.15 (C-2), 59.25 (C-7), 49.12 (C-5), 38.78 (C-14), 28.04 (C-15), 26.87 (C-3), 22.62 (C-16), 22.23 (C-4), 21.23 (C-13), 13.99 (C-17) ppm.

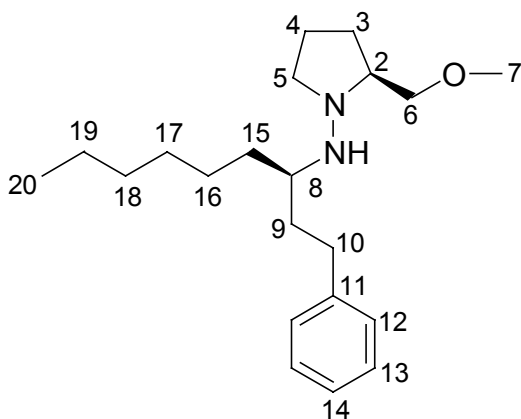
(*S,R*)-(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-(1-phenethylheptyl)-amin (83a)

Ansatz: 0.96 g (5.34 mmol) Hydrazon **65a**
 2.35 mL (5.87 mmol) *n*-Hexyllithium (2.5 M in Hexan)
 20 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV16

Ausbeute: 0.74 g (41.7%) als leicht gelbes Öl

C₂₁H₃₆N₂O: 332.52 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.25 (m, 2H, H-13), 7.15 (m, 3H, H-12, H-14), 3.55 (m, 1H, H_a-6), 3.35 (m, 5H, H_b-6, H-7, H_a-5), 2.76 (m, 1H, H-8), 2.30-2.74 (kb, 4H, H-2, H-10, N-H), 2.15 (q, J=8.76 Hz, 1H, H_b-5), 1.20-1.95 (kb, 16 H, H-3, H-4, H-9, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19), 0.85 (m, 3H, H-20) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 142.61 (C-11), 128.36 (C-13), 128.32 (C-12), 125.70 (C-14), 75.35 (C-6), 66.08 (C-2), 59.02 (C-7), 58.24 (C-8), 57.76 (C-5), 34.65 (C-9), 33.30 (C-10), 32.27

(C-18), 31.99 (C-15), 29.79 (C-17), 26.34 (C-3), 25.30 (C-19), 22.64 (C-16), 21.08 (C-4), 14.11 (C-20) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 332 (20) [M⁺], 287 (100), 243 (9), 105 (21), 91 (74), 70 (26), 55 (17), 45 (50).

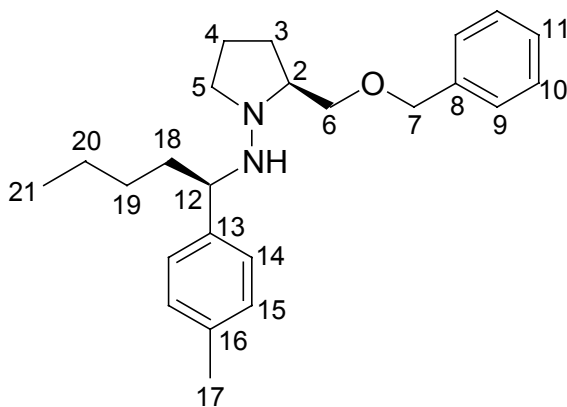
(S,R)-(2-Benzylloxymethylpyrrolidin-1-yl)-(1-*p*-tolylpentyl)-amin (82b)

Ansatz: 0.80 g (2.59 mmol) Hydrazon **64b**
 3.24 mL (5.19 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan)
 10 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV16

Ausbeute: 0.42 g (43.5%) als leicht gelbes Öl

C₂₄H₃₄N₂O: 366.54 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.00-7.45 (kb, 9H, H-9, H-10, H-11, H-14, H-15), 4.50 (s, 2H, H-7), 3.78 (dd, J=3.84, 10.40 Hz, 1H, H_a-6), 3.60 (m, 1H, H-12), 3.37 (dd, J=3.84, 10.40 Hz, 1H, H_b-6), 3.51 (m, 1H, H_a-5), 3.10 (m, 1H, H_b-5), 2.65 (m, 1H, H-2), 2.32 (s, 3H, H-17), 1.05-2.25 (kb, 10H, H-3, H-4, H-18, H-19, H-20), 0.89 (t, J=7.25 Hz, 3H, H-21) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 146.12 (C-8), 138.97 (C-13), 137.34 (C-16), 129.36 (C-15), 128.19 (C-10), 127.70 (C-9), 127.54 (C-14), 125.90 (C-11), 74.52 (C-6), 67.52 (C-2), 63.94 (C-12), 56.77 (C-5), 46.58 (C-7), 34.05 (C-18), 30.78 (C-19), 28.53 (C-3), 22.70 (C-20), 21.12 (C-17), 20.60 (C-4), 14.06 (C-21) ppm.

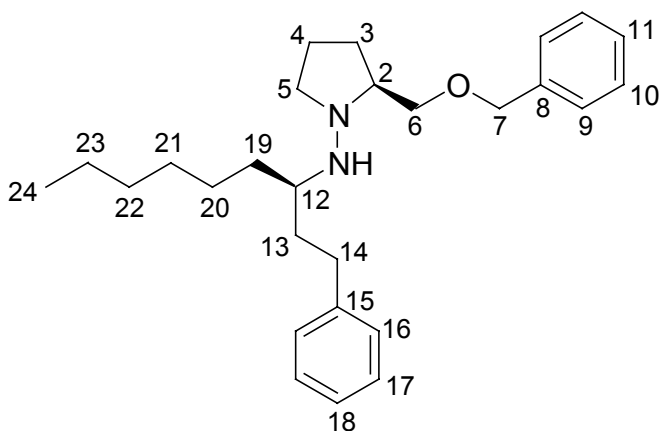
(*S,R*)-(2-Benzoyloxymethylpyrrolidin-1-yl)-(1-phenethylheptyl)-amin (83b)

Ansatz: 0.89 g (2.76 mmol) Hydrazon **65b**
 2.21 mL (5.52 mmol) *n*-Hexyllithium (2.5 M in Hexan)
 10 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV16

Ausbeute: 0.44 g (38.8%) als leicht gelbes Öl

C₂₇H₄₀N₂O: 408.62 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.05-7.35 (kb, 10H, H-9, H-10, H-11, H-16, H-17, H-18), 4.51 (s, 2H, H-7), 3.65 (dd, J=4.20, 9.13 Hz, 1H, Ha-6), 3.39 (dd, J=6.70, 9.13 Hz, 1H, Hb-6), 3.31 (m, 1H, Ha-5), 2.75 (p, J=5.72 Hz, 1H, H-12), 2.30-2.73 (kb, 4H, H-2, H-14, N-H), 1.15-2.25 (kb, 17H, H-3, H-4, Hb-5, H-13, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23), 0.89 (t, J=6.94 Hz, 3H, H-24) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 142.66 (C-15), 138.72 (C-8), 128.35 (C-17), 128.30 (C-16), 128.19 (C-10), 127.66 (C-9), 127.42 (C-11), 125.67 (C-18), 73.37 (C-6), 73.17 (C-7), 66.16 (C-2), 58.20 (C-12), 57.76 (C-5), 34.64 (C-13), 33.25 (C-19), 32.18 (C-22), 31.96 (C-14), 29.78 (C-21), 26.70 (C-3), 25.34 (C-23), 22.69 (C-20), 21.15 (C-4), 14.07 (C-24) ppm.

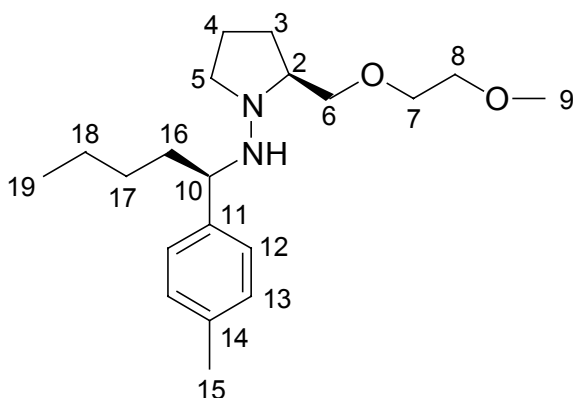
(S,R)-(2-Methoxyethoxymethylpyrrolidin-1-yl)-(1-*p*-tolylpentyl)-amin (82c)

Ansatz: 0.68 g (2.46 mmol) Hydrazon **64c**
 3.08 mL (4.93 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan)
 10 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV16

Ausbeute: 0.79 g (95.9%) als leicht gelbes Öl

C₂₀H₃₄N₂O₂: 334.50 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.18 (d, J=7.95Hz, 2H, H-13), 7.09 (d, J=7.95Hz, 2H, H-12), 3.78 (m, 1H, H_a-6), 3.73 (m, 1H, H-10), 3.64 (m, 2H, H-8), 3.55 (m, 2H, H-7), 3.45 (dd, J=6.87, 9.36 Hz, 1H, H_b-6), 3.38 (s, 3H, H-9), 3.19 (m, 1H, H_a-5), 2.65 (m, 1H, H-2), 2.32 (s, 3H, H-15), 2.05 (q, J=8.75 Hz, 1H, H_b-5), 1.90 (m, 2H, H_a-3, H_a-16), 1.00-1.74 (kb, 8H, H_b-3, H-4, H_b-16, H-17, H-18), 0.82 (t, J=7.25 Hz, 3H, H-19) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 141.30 (C-14), 136.42 (C-11), 128.91 (C-13), 127.54 (C-12), 74.38 (C-6), 72.02 (C-7), 70.63 (C-8), 65.93 (C-2), 64.23 (C-10), 59.00 (C-9), 57.46 (C-5), 36.56

(C-16), 28.38 (C-17), 26.54 (C-3), 22.91 (C-18), 21.10 (C-15), 20.97 (C-4), 14.07 (C-19) ppm.

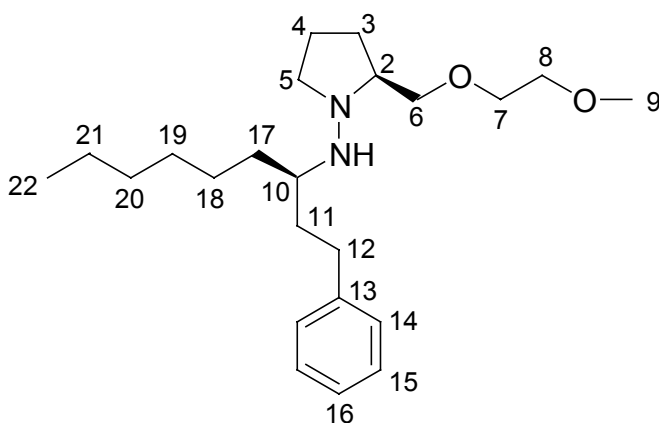
(*S,R*)-(2-Methoxyethoxymethylpyrrolidin-1-yl)-(1-phenethylheptyl)-amin (83c)

Ansatz: 1.60 g (5.48 mmol) Hydrazon **65c**
 4.40 mL (10.95 mmol) *n*-Hexyllithium (2.5 M in Hexan)
 22 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV16

Ausbeute: 0.81 g (39.3%) als leicht gelbes Öl

C₂₃H₄₀N₂O₂: 376.58 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.25 (m, 2H, H-15), 7.15 (m, 3H, H-14, H-16), 3.66 (dd, J=4.31, 9.30 Hz, 1H, H_a-6), 3.60 (m, 2H, H-8), 3.52 (m, 2H, H-7), 3.29-3.40 (kb, 5H, H_b-6, H-9, H_a-5), 2.76 (m, 1H, H-10), 2.65 (m, 3H, H-2, H-12), 2.20 (q, J=8.72 Hz, 1H, H_b-5), 1.20-2.00 (kb, 16H, H-3, H-4, H-11, H-17, H-18, H-19, H-22, H-21), 0.89 (m, 3H, H-22) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 142.65 (C-13), 128.36 (C-15), 128.32 (C-14), 125.69 (C-16), 74.34 (C-6), 71.95 (C-7), 70.56 (C-8), 66.00 (C-2), 58.98 (C-9), 58.18 (C-10), 57.68 (C-5), 34.61

(C-11), 33.21 (C-17), 32.17 (C-20), 32.11 (C-12), 29.80 (C-19), 26.77 (C-3), 25.36 (C-21), 22.64 (C-18), 21.15 (C-4), 14.10 (C-22) ppm.

(R)-1-Phenethylheptylamin (85)

Ansatz: 638 mg (1.92 mmol) Hydrazin **83a**
 130 mg 10%-Pd-C
 20 mL EtOH

Durchführung: nach AAV17

Ausbeute: 190 mg (45.1%)

Ansatz: 333 mg (0.82 mmol) Hydrazin **83b**
 70 mg 10%-Pd-C
 10 mL EtOH

Durchführung: nach AAV17

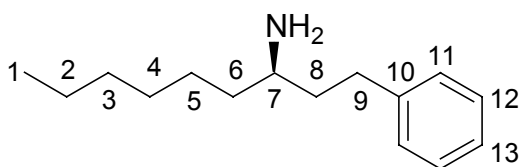
Ausbeute: 110 mg (48.3%)

Ansatz: 730 mg (1.94 mmol) Hydrazin **83c**
 140 mg 10%-Pd-C
 10 mL EtOH

Durchführung: nach AAV17

Ausbeute: 182 mg (42.5%)

C₁₅H₂₅N: 219.07 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.27 (m, 2H, H-12), 7.18 (m, 3H, H-11, H-13), 2.75 (m, 2H, H-7, H_a-9), 2.63 (m, 1H, H_b-9), 2.13 (s_{breit}, 2H, N-H₂), 1.75 (m, 1H, H_a-8), 1.60 (m, 1H, H_b-8), 1.20-1.50 (kb, 10H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 0.89 (t, J=6.87 Hz, 3H, H-1) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 142.37 (C-10), 128.43 (C-11), 128.38 (C-12), 125.74 (C-13), 51.00 (C-7), 39.50 (C-8), 37.83 (C-6), 32.56 (C-9), 31.85 (C-3), 29.43 (C-4), 26.03 (C-5), 22.63 (C-2), 14.07 (C-1) ppm.

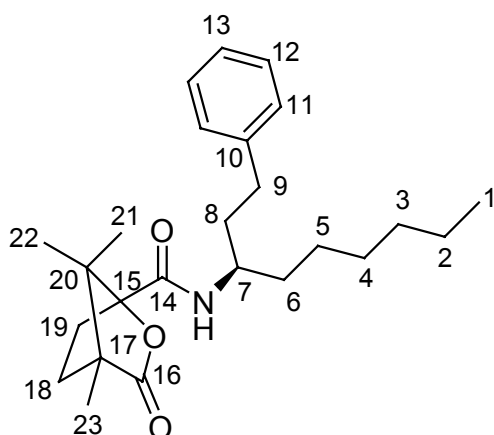
(1*S*,4*R*)-*N*-(1'*R*)-Phenethylheptylcamphansäureamid (93)

Ansatz: 70 mg (0.32 mmol) Amin **85**
 76 mg (0.35 mmol) (-)-Camphansäurechlorid
 0.07 mL (0.48 mmol) Et₃N
 5 mL abs. CH₂Cl₂

Durchführung: Unter Schutzgas werden 1 Äquivalent des Amins und 1.5 Äquivalente Triethylamin in abs. Dichlormethan (ca. 5 ml pro 0.5 mmol) vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Zu dem Ansatz wird das Säurechlorid gegeben und die Lösung wird 3 h gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 20 mL 0.5 N NaOH-Lösung versetzt und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer vorsichtig abdestilliert.

Ausbeute: 110 mg (85.9 %)

C₂₅H₃₇NO₃: 399.57 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ = 7.25 (m, 2H, H-12), 7.15 (m, 3H, H-11, H-13), 6.25 (d, $J=9.34$ Hz, 1H, N-H), 4.04 (m, 1H, H-7), 2.55 (m, 2H, H-9), 2.42 (m, 1H, H_a -19), 1.20-2.10 (kb, 15H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-8, H-18, H_b -19), 1.11 (s, 3H, H-23), 1.06 (s, 3H, H-22), 0.96 (s, 3H, H-21_R-Enantiomer), {0.93 (s, 3H, H-21_S-Enantiomer)}, 0.87 (t, $J=6.87$ Hz, 3H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ = 178.33 (C-16), 166.57 (C-14), 141.65 (C-10), 128.43 (C-11), 128.32 (C-12), 125.93 (C-13), 92.68 (C-15), 55.31 (C-20), 53.80 (C-17), 49.06 (C-7), 37.17 (C-8), 35.14 (C-6), 32.44 (C-9), 31.73 (C-3), 30.59 (C-4), 29.05 (C-19), 28.97 (C-18), 25.87 (C-5), 22.52 (C-2), 16.85 (C-22), 16.72 (C-21), 14.02 (C-1), 9.70 (C-23) ppm.

(R)-1-p-Tolylpentylamin (84)

Ansatz: 103 mg (0.36 mmol) Hydrazin **82a**
 20 mg 10%-Pd-C
 10 mL EtOH

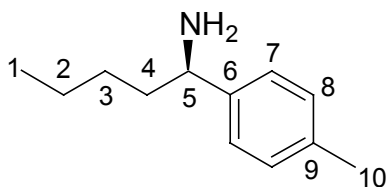
Durchführung: nach AAV17

Ausbeute: 40 mg (62.5%)

Ansatz: 293 mg (0.80 mmol) Hydrazin **82b**

60 mg 10%-Pd-C
 10 mL EtOH
 Durchführung: nach AAV17
 Ausbeute: 75 mg (52.8%)

Ansatz: 708 mg (2.12 mmol) Hydrazin **82c**
 140 mg 10%-Pd-C
 20 mL EtOH
 Durchführung: nach AAV17
 Ausbeute: 176 mg (46.8%)
 $C_{12}H_{19}N$: 177.29 g/mol



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ = 7.24 (d, $J=7.95$ Hz, 2H, H-7), 7.15 (d, $J=7.95$ Hz, 2H, H-8), 3.86 (t, $J=7.05$ Hz, H-5), 2.34 (s, 3H, H-10), 1.80 (m, 1H, H_a -4), 1.70 (m, 1H, H_b -4), 1.20-1.45 (kb, 4H, H-2, H-3), 0.88 (t, $J=7.15$ Hz, 3H, H-1) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ = 142.02 (C-9), 137.14 (C-6), 129.12 (C-8), 125.90 (C-7), 56.02 (C-5), 38.73 (C-4), 28.05 (C-3), 22.63 (C-2), 21.10 (C-10), 13.99 (C-1) ppm.

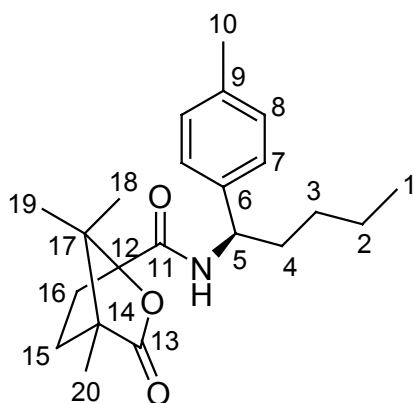
(1S,4R)-N-(1'R)-*p*-Tolylpentylcamphansäureamid (94)

Ansatz: 41 mg (0.23 mmol) Amin **84**
 54 mg (0.25 mmol) (-)-Camphansäurechlorid
 0.05 mL (0.35 mmol) Et_3N
 5 mL abs. CH_2Cl_2

Durchführung: Unter Schutzgas werden 1 Äquivalent des Amins und 1.5 Äquivalente Triethylamin in abs. Dichlormethan (ca. 5 ml pro 0.5 mmol) vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Zu dem Ansatz wird das Säurechlorid gegeben und die Lösung wird 3 h gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 20 mL 0.5 N NaOH-Lösung versetzt und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer vorsichtig abdestilliert.

Ausbeute: 66 mg (83.5 %)

C₂₁H₂₉NO₃: 343.46 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.24 (d, J=7.98 Hz, 2H, H-7), 7.15 (d, J=7.98 Hz, 2H, H-8), 6.68 (d, J=8.07 Hz, 1H, N-H), 4.55 (t, J=6.70 Hz, H-05), 2.35 (m, 1H, H_a-16), 2.27 (s, 3H, H-10), 1.95 (m, 1H, H_b-16), 1.85 (m, 1H, H_a-15), 1.63 (m, 2H, H_b-15, H_a-4), 1.15-1.30 (kb, 5H, H-2, H-3, H_b-4), 1.12 (s, 3H, H-20), 1.06 (s, 3H, H-19), 0.96 (s, 3H, H-18), 0.81 (t, J=7.15 Hz, 3H, H-1) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 176.96 (C-13), 166.99 (C-11), 141.03 (C-9), 136.09 (C-6), 128.08 (C-8), 124.86 (C-7), 90.16 (C-12), 53.73 (C-17), 53.15 (C-14), 51.41 (C-5), 37.75 (C-4), 29.70 (C-16), 27.97 (C-15), 27.02 (C-3), 21.60 (C-2), 20.08 (C-10), 15.73 (C-18, C-19), 12.97 (C-1), 8.69 (C-20) ppm.

(S)-N-Tritylprolin (129)

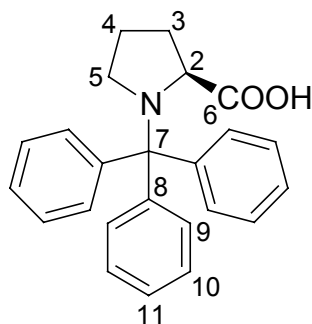
Ansatz: 12.43 g (0.1080 mmol) (S)-Prolin **38**
 15.78 mL (0.1134 mol) Triethylamin
 30.06 g (0.1080 mol) Tritylchlorid
 250 mL Dichlormethan

Durchführung: nach AAV7

Ausbeute: 24.30 g (63%) als Sirup

R_f-Wert: 0.67 [Diethylether]

C₂₄H₂₃NO₂: 357.44 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 7.56 (m, 6H, H-9) 7.20 (m, 6H, H-10), 7.15 (m, 3H, H-11), 4.09 (dd, J=1.44, 8.85 Hz, 1H, H-2), 3.35 (m, 1H, H_a-5), 2.89 (m, 1H, H_b-5), 1.50 (m, 1H, H_a-3), 1.37 (m, 1H, H_a-4), 0.90 (m, 1H, H_b-4), 0.80 (m, 1H, H_b-3) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 173.37 (C-6), 145.56 (C-8), 129.65 (C-9), 128.10 (C-10), 126.53 (C-11), 78.13 (C-7), 64.62 (C-2), 50.23 (C-5), 30.72 (C-3), 24.48 (C-4) ppm.

(S)-N-Tritylprolinol (130a)

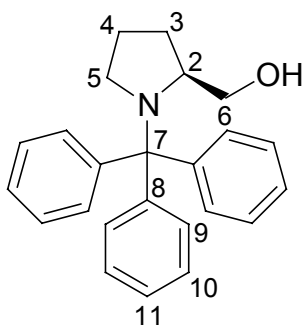
Ansatz: 24.30 g (0.069 mol) N-Tritylprolin **129**
 3.87 g (0.102 mol) LAH
 200 mL THF abs.
 7.5 mL 20%ige KOH-Lösung

Durchführung: nach AAV1

Ausbeute: 12.18 g (52.2%) als farbloser Feststoff
nach Chromatografie mit Petrolether/Ether (1:1)

R_F-Wert: 0.35 [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)]

C₂₄H₂₅NO: 343.46 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 7.55 (td, J=1.60, 8.60 Hz, 6H, H-9), 7.23 (m, 6H, H-10), 7.14 (tt, J=1.40, 7.30 Hz, 3H, H-11), 3.60 (dd, J=3.98, 10.18 Hz, 1H, H_a-6), 3.52 (dd, J=7.29, 10.18 Hz, 1H, H_b-6), 3.45 (m, 1H, H-2), 3.16 (m, 1H, H_a-5), 2.95 (m, 1H, H_b-5), 2.25 (s_{breit}, 1H, OH), 1.40 (m, 2H, H_a-3, H_a-4), 0.95 (m, 1H, H_b-3), 0.60 (m, 1H, H_b-4) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 145.52 (C-8), 130.03 (C-9), 127.95 (C-10), 126.58 (C-11), 78.06 (C-7), 66.22 (C-6), 61.62 (C-2), 51.35 (C-5), 29.48 (C-3), 24.53 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 343 (1) [M⁺], 312 (5), 243 (100), 228 (5), 165 (28), 91 (4), 70 (9), 43 (3).

(S)-N-Boc-prolinol (130b)

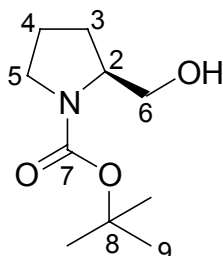
Ansatz: 10.18 g (0.1006 mol) (S)-Prolinol **42**
21.96 g (0.1006 mol) Boc-Anhydrid
100 mL 1M NaOH
100 mL Dichlormethan

Durchführung: nach AAV12

Ausbeute: 18.56 g (91.7%) als gelbes Öl, kristallisiert im Tiefkühlschrank aus

R_F-Wert: 0.53 [Diethylether]

C₁₀H₁₉NO₃: 201.26 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 4.80 (s_{breit}, 1H, O-H), 3.90 (m, 1H, H_a-6), 3.55 (m, 2H, H-2, H_b-6), 3.40 (m, 1H, H_a-5), 3.25 (m, 1H, H_b-5), 1.45-2.05 (kb, 4H, H-3, H-4), 1.42 (s, 9H, H-9) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 157.13 (C-7), 80.23 (C-8), 67.52 (C-6), 60.18 (C-2), 47.60 (C-5), 28.70 (C-3), 28.52 (C-9), 24.10 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 201 (2) [M⁺], 170 (21), 128 (10), 114 (60), 70 (100), 57 (74), 41 (18).

(all-R)-2-Trityl-3-carboxybenzylester-2-azabicyclo[3.3.0]octan (131)

Ansatz: 12.43 g (0.100 mol) Aminosäurebenzylesterhydrochlorid **53**

14.64 mL (0.105 mol) Triethylamin

29.27 g (0.105 mol) Tritylchlorid

300 mL Dichlormethan

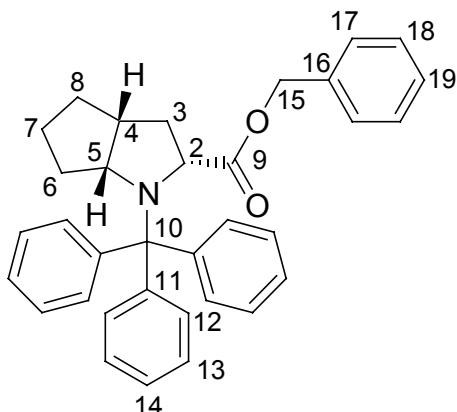
Durchführung: nach AAV7

Ausbeute: 31.95 g (65.5%) als Sirup

nach Chromatografie mit CH₂Cl₂/MeOH (10:1)

R_F-Wert: 0.35 [CH₂Cl₂-MeOH 10:1 (v/v)]

$C_{34}H_{33}NO_2$: 487.63 g/mol



1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$):

δ = 7.05-7.65 (kb, 20H, H-12, H-13, H-14, H-16, H-17, H-18), 5.18 (d, J =12.16 Hz, 1H, H_a -15), 5.12 (d, J =12.16 Hz, 1H, H_b -15), 4.03 (dd, J =3.10, 10.64 Hz, 1H, H-2), 3.80 (q, J =8.11 Hz, 1H, H-5), 2.35 (m, 1H, H_a -6), 2.05 (m, 1H, H_b -6), 1.55 (m, 1H, H_a -7), 1.45 (m, 2H, H-4, H_a -8), 1.30 (td, J =3.44, 13.34 Hz, 1H, H_a -3), 0.95-1.18 (kb, 3 H, H_b -3, H_b -7, H_b -8) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ = 176.93 (C-9), 144.45 (C-11), 136.63 (C-16), 129.83 (C-12), 129.19 (C-18), 127.93 (C-13), 127.34 (C-19), 127.25 (C-17), 126.50 (C-14), 79.10 (C-10), 69.97 (C-5), 66.74 (C-15), 65.93 (C-2), 43.45 (C-4), 38.27 (C-3), 34.63 (C-6), 33.36 (C-8), 25.87 (C-7) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 487 (1) [M^+], 243 (5), 229 (2), 200 (6), 183 (3), 152 (1), 139 (5), 124 (3), 110 (6), 91 (100), 82 (5), 71 (15), 57 (3), 41 (7).

(all-*R*)-2-Trityl-3-hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (132)

Ansatz: 31.90 g (65.42 mmol) Tritylester **131**
 3.72 g (98.13 mmol) LAH
 200 mL THF abs.

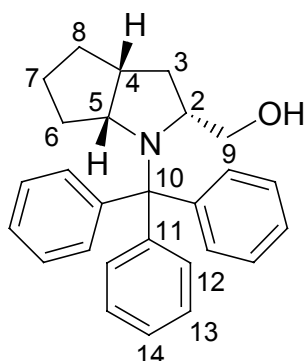
7.33 mL 20%ige KOH-Lösung

Durchführung: nach AAV1

Ausbeute: 8.64 g (34.4%) als farbloser Feststoff
nach Chromatografie mit Petrolether/Ether (1:1)

R_f-Wert: 0.43 [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)]

C₂₇H₂₉NO: 383.53 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 7.61 (dd, J=1.17, 8.45 Hz, 6H, H-12), 7.24 (t, J=7.68 Hz, 6H, H-13), 7.15 (m, 3H, H-14), 3.98 (dd, J=4.70, 10.10 Hz, 1H, H_a-9), 3.74 (q, J=8.40 Hz, 1H, H-5), 3.45 (m, 1H, H-2), 3.60 (t, J=10.10 Hz, 1H, H_b-9), 2.20 (m, 1H, H_a-6), 1.50-1.82 (kb, 4H, H_b-6, H-7, H-8, O-H), 1.43 (m, 1H, H-4), 1.25 (m, 2H, H_b-7, H_b-8), 1.10 (m, 1H, H_a-3), 0.90 (m, 1H, H_b-3) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 145.91 (C-11), 130.06 (C-12), 127.93 (C-13), 126.45 (C-14), 78.94 (C-10), 69.73 (C-5), 67.24 (C-9), 65.22 (C-2), 43.13 (C-4), 36.64 (C-3), 36.54 (C-6), 34.51 (C-8), 25.74 (C-7) ppm.

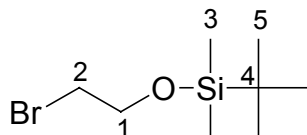
(2-Bromoethoxy)-*tert*-butyldimethylsilan (**96a**)

Ansatz: 9.37 g (5.30 mL, 75,00 mmol) 2-Bromethanol **95a**
12.25 g (180,00 mmol) Imidazol
12.43 g (82.50 mmol) *tert*.-Butyldimethylsilylchlorid
90 mL DMF

Durchführung: nach AAV8

Ausbeute: 17.83 g (99.4%) als farblose Flüssigkeit

$C_8H_{19}BrOSi$: 239.23 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 3.80 (t, $J=6.5$ Hz, 2H, H-2), 3.30 (t, $J=6.5$ Hz, 2H, H-1), 0.80 (s, 9H, H-5), 0.01 (s, 6H, H-3) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 63.61 (C-2), 33.35 (C-1), 25.80 (C-5), 18.42 (C-4), -5.17 (C-3) ppm.

(6-Bromohexyloxy)-*tert*-butyldimethylsilan (**96b**)

Ansatz: 2.50 g (1.89 mL, 13.81 mmol) 6-Brom-1-hexanol **95b**

2.26 g (33.14 mmol) Imidazol

2.29 g (15.19 mmol) *tert*.-Butyldimethylsilylchlorid

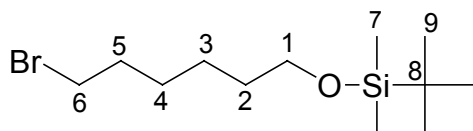
40 mL DMF

Durchführung: nach AAV8

Ausbeute: 3.97 g (97.3%) als farblose Flüssigkeit

R_f -Wert: 0.85 [CH_2Cl_2 -MeOH 5:1 (v/v)]

$C_{12}H_{27}BrOSi$: 295.33 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 3.58 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, H-6), 3.35 (t, $J=6.83$ Hz, 2H, H-1), 1.80 (m, 2H, H-3), 1.28-1.58 (m, 6H, H-2, H-4, H-5), 0.83 (s, 9H, H-9), 0.01 (s, 6H, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 62.98 (C-1), 33.86 (C-2), 32.78 (C-3), 32.58 (C-4), 27.95 (C-5), 25.94 (C-9), 24.99 (C-6), 18.34 (C-8), -5.30 (C-7) ppm.

(S)-2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-ethoxymethyl]-pyrrolidin-1-carbaldehyd (97a)

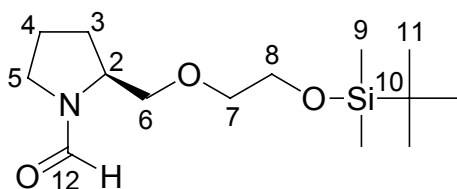
Ansatz: 1.85 g (14.32 mmol) Formylprolinol **39**
 3.60 g (15.04 mmol) (2-Bromo-ethoxy)-*tert*-butyldimethylsilan **96a**
 50 mL THF abs.
 0.38 g (15.75 mmol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 1.23 g (30%) als oranges Öl
 nach Chromatografie mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) \rightarrow (5:1)

R_f -Wert: 0.88 [CH_2Cl_2 -MeOH 5:1 (v/v)]

$\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$: 287.47 g/mol



^1H -NMR (300MHz, CDCl_3):

δ = 8.29 (s, 1H, H-12_{Rotamer1}), 8.20 (s, 1H, H-12_{Rotamer2}), 3.25-4.15 (kb, 9H, H-2, H-5, H-6, H-7, H-8), 1.60-2.05 (kb, 4H, H-3, H-4), 0.80 (s, 9H, H-11), 0.01 (s, 6H, H-9) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1:1.9

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 161.83, 160.97 (C-12), 74.08, 72.79 (C-7), 72.85, 70.77 (C-6), 65.70, 62.67 (C-8), 58.89, 56.88 (C-2), 47.31, 43.56 (C-5), 27.80, 27.22 (C-3), 25.89, 25.84 (C-11), 23.85, 22.74 (C-4), 18.34, 18.20 (C-10), -3.55, -5.46 (C-9) ppm.

**(S)-2-[6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexyloxymethyl]-pyrrolidin-1-carb-
aldehyd (97b)**

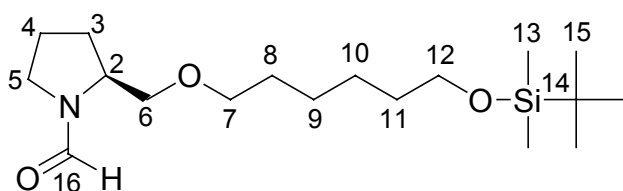
Ansatz: 1.36 g (10.51 mmol) Formylprolinol **39**
 3.26 g (11.04 mmol) (6-Bromo-hexyloxy)-*tert*-butyldimethylsilan **96b**
 50 mL THF abs.
 0.28 g (11.56 mmol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 1.59 g (44%) als oranges Öl
 nach Chromatografie mit CH₂Cl₂/MeOH (10:1) -> (5:1)

R_f-Wert: 0.82 [CH₂Cl₂-MeOH 5:1 (v/v)]

C₁₈H₃₇NO₃Si: 343.58 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 8.30 (s, 1H, H-16_{Rotamer1}), 8.20 (s, 1H, H-16_{Rotamer2}), 3.20-4.15 (kb, 9H, H-2, H-5, H-6, H-7, H-12), 1.25-2.05 (kb, 12H, H-3, H-4, H-8, H-9, H-10, H-11), 0.85 (s, 9H, H-15), 0.02 (s, 6H, H-13) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1:3

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 162.04, 164.15 (C-16), 73.61, 71.40 (C-6), 71.56, 70.38 (C-7), 65.75, 63.20 (C-12), 56.97, 54.83 (C-2), 47.05, 43.73 (C-5), 32.88, 32.80 (C-11), 29.74, 29.64 (C-8), 27.96, 27.87 (C-3), 27.29, 25.91 (C-9), 26.04, 25.99 (C-15), 25.79, 25.69 (C-10), 23.90, 22.83 (C-4), 18.42 (C-14), -3.48, -5.20 (C-13), ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 343 (1) [M⁺], 328 (3), 286 (100), 186 (61), 112 (15), 98 (52), 84 (9), 75 (27), 41 (10).

2-Bromo-1-trityloxyethan (99)

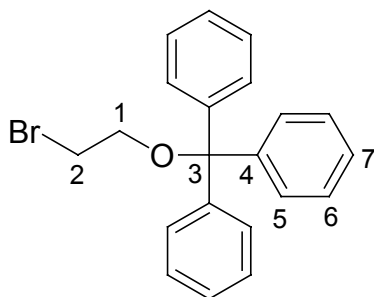
Ansatz: 19.29 g (0.1544 mol) 2-Bromethanol **95a**
 22.58 mL (0.1621 mol) Triethylamin
 45.20 g (0.1621 mol) Tritylchlorid
 50 mL Dichlormethan

Durchführung: nach AAV7

Ausbeute: 55.58 g (98%) als leicht gelber Feststoff

R_f-Wert: 0.86 [Diethylether]

C₂₁H₁₉BrO: 367.28 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.50 (m, 3H, H-7), 7.30 (m, 12H, H-5, H-6), 3.45 (m, 4H, H-1, H-2) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 143.92 (C-4), 128.78 (C-6), 128.06 (C-5), 127.31 (C-7), 87.03 (C-3), 63.89 (C-1),
 31.29 (C-2) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 366 (11) [M⁺], 260 (26), 243 (56), 183 (35), 165 (37), 154 (20), 105 (100),
 91 (10), 77 (49), 51 (7).

(S)-2-(2-Trityloxyethoxymethyl)-pyrrolidin-1-carbaldehyd (100)

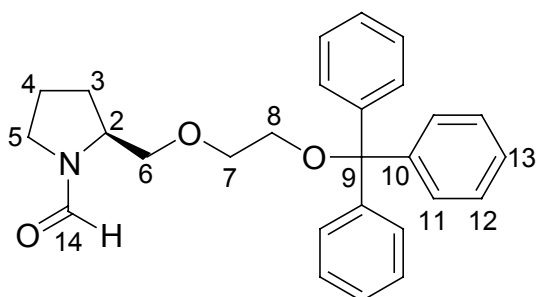
Ansatz: 1.29 g (10 mmol) Formylprolinol **39**
3.75 g (10.2 mmol) 2-Bromo-1-trityloxyethan **99**
50 mL THF abs.
0.26 g (11 mmol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 2.12 g (51%) als Sirup

R_F-Wert: 0.79 [CH₂Cl₂-MeOH 5:1 (v/v)]

C₂₇H₂₉NO₃: 415.52 g/mol

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 8.39 (s, 1H, H-14_{Rotamer1}), 8.25 (s, 1H, H-14_{Rotamer2}), 7.50 (m, 6H, H-12), 7.25 (m, 9H, H-11, H-13), 4.20 (m, 1H, H-2_{Rotamer2}), 4.00 (h, J=4.00 Hz, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.15-3.80 (kb, 8H, H-5, H-6, H-7, H-8), 1.70-2.20 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.9

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 162.05, 161.25 (C-14), 144.27, 144.12 (C-10), 128.79, 128.10 (C-12), 127.95, 127.88 (C-11), 127.15, 127.06 (C-13), 86.70, 86.51 (C-9), 74.17 (C-6), 71.01, 68.09 (C-7), 63.86, 63.41 (C-8), 57.07, 55.00 (C-2), 47.21, 43.83 (C-5), 31.29, 27.91 (C-3), 24.08, 22.90 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 415 (1) [M⁺], 243 (100), 228 (3), 202 (1), 172 (34), 165 (21), 155 (9), 144 (13), 128 (2), 112 (17), 109 (11), 98 (46), 84 (6), 70 (11), 56 (2).

(S)-2-(6-Hydroxyethoxymethyl)-pyrrolidin-1-carbaldehyd (98a)

Ansatz: 2.12 g (5.10 mmol) Trityl-Derivat **100**

18 mL Ameisensäure

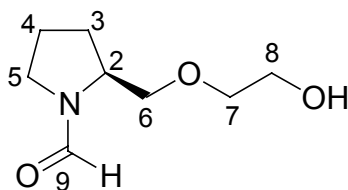
13 mL Diethylether

Durchführung: Die Reagenzien werden zusammengegeben und über Nacht bei RT kräftig gerührt. Nach der Zugabe von 10 mL Wasser wird die Etherphase abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 0.45 g (51.1%) als leicht gelbes Öl

nach Chromatografie mit Petrolether/Diethylether (1:1) und CH₂Cl₂/MeOH (10:1)

C₈H₁₅NO₃: 173.21 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 8.40 (s, 1H, H-9_{Rotamer1}), 8.33 (s, 1H, H-9_{Rotamer2}), 4.21 (m, 1H, H-2_{Rotamer2}), 4.04 (h, J=4.13 Hz, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.35-3.78 (kb, 8H, H-5, H-6, H-7, H-8), 1.70-2.20 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.7

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 163.58, 163.33 (C-9), 136.63 (C-16), 73.88, 71.36 (C-6), 72.98, 72.88 (C-7), 61.88 (C-8), 57.60, 55.23 (C-2), 47.47, 44.30 (C-5), 28.09, 27.95 (C-3), 24.01, 23.07 (C-4) ppm.

(S)-2-(6-Hydroxyhexyloxymethyl)-pyrrolidin-1-carbaldehyd (98b)

Ansatz: 1.52 g (4.42 mmol) TBDMS-Derivat **97b**

50 mL 0.5 N HCl

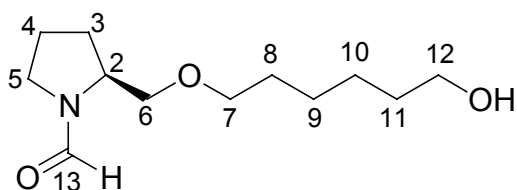
50 mL EtOH

Durchführung: Die Reagenzien werden zusammengegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 0.28 g (27.5%) als leicht gelbes Öl

nach Chromatografie mit Diethylether und $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 229.32 g/mol



^1H -NMR (500MHz, CDCl_3):

δ = 8.28 (s, 1H, H-13_{Rotamer1}), 8.19 (s, 1H, H-13_{Rotamer2}), 4.12 (dt, $J=0.70, 6.65$ Hz, 1H, H-2_{Rotamer2}), 3.91 (h, $J=4.07$ Hz, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.22-3.60 (kb, 8H, H-5, H-6, H-7, H-12), 2.50 (s_{breit}, 1H, O-H), 1.60-2.05 (kb, 4H, H-3, H-4), 1.51 (m, 4H, H-8, H-11), 1.32 (m, 4H, H-9, H-10) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 3.2

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ = 162.46, 161.48 (C-13), 73.88, 73.78 (C-6), 71.60, 70.06 (C-7), 62.90, 62.77 (C-12), 57.30, 55.15 (C-2), 47.34, 43.98 (C-5), 33.00 (C-11), 29.91, 29.79 (C-8), 28.11, 28.07 (C-3), 26.31, 26.25 (C-9), 26.05, 25.96 (C-10), 24.13, 23.10 (C-4) ppm.

***N*-(1-*p*-Tosylethyl)-phthalimid (102)**

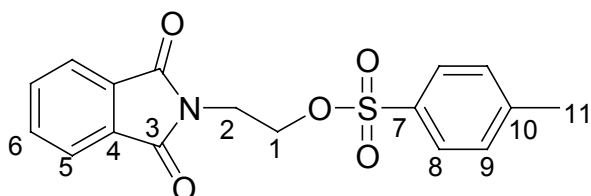
Ansatz: 10.28 g (53.77 mmol) Alkohol **101**
 7.80 mL (56.46 mmol) Triethylamin
 10.76 g (56.46 mmol) *p*-Tosylchlorid
 200 mL Dichlormethan

Durchführung: nach AAV11

Ausbeute: 10.28 g (55.4%) als bräunlicher Feststoff

R_f-Wert: 0.89 [CH₂Cl₂-MeOH 5:1 (v/v)]

C₁₇H₁₅NO₅S: 345.37 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.60-7.80 (kb, 6H, H-5, H-6, H-8), 7.15 (d, J=8.05 Hz, 2H, H-9), 4.30 (t, J=5.33 Hz, 2H, H-1), 3.90 (t, J=5.33 Hz, 2H, H-2), 2.29 (s, 3H, H-11) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 167.70 (C-3), 144.93 (C-10), 134.23 (C-6), 132.67 (C-4), 131.87 (C-7), 129.88 (C-9), 127.90 (C-8), 123.46 (C-5), 66.62 (C-1), 36.95 (C-2), 21.75 (C-11) ppm.

(*S*)-*N*-[2-(1-Formylpyrrolidin-2-ylmethoxy)-ethyl]-phthalamidsäure (104)

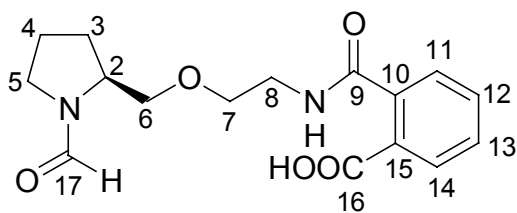
Ansatz: 2.69 g (20.83 mmol) Formylprolinol **39**
 7.55 g (21.87 mmol) *N*-(1-*p*-Tosylethyl)-phthalimid **102**
 80 mL THF abs.
 0.55 g (22.91 mmol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 2.45 g (36.7%) als orange Flüssigkeit

R_f-Wert: 0.26 [CH₂Cl₂-MeOH 20:1 (v/v)]

C₁₆H₂₀N₂O₅: 320.34 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 8.32 (s, 1H, H-7_{Rotamer1}), 8.28 (s, 1H, H-7_{Rotamer2}), 7.80 (m, 1H, H-14_{Rotamer1}), 7.76 (m, 1H, H-14_{Rotamer2}), 7.69 (m, 1H, H-11_{Rotamer2}), 7.61 (m, 1H, H-11_{Rotamer1}), 7.51 (m, 2H, H-12, H-13), 4.00-4.50 (kb, 7H, H-2, H-6, H-7, H-8), 3.65 (m, 1H, H-5_{Rotamer1}), 3.55 (m, 1H, H-5_{Rotamer2}), 3.40 (m, 1H, H-5), 2.10 (m, 1H, H-3), 1.95 (m, 2H, H-4), 1.83 (m, 1H, H-3) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2

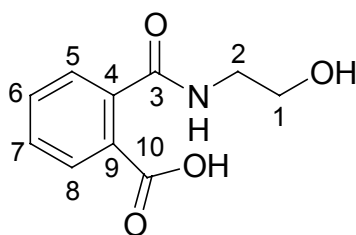
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 168.13, 167.91 (C-16), 164.61, 164.07 (C-9), 161.86, 161.57 (C-17), 132.68, 132.53 (C-10), 131.28(C-11), 130.96, 130.83 (C-12), 130.02 (C-13), 129.08, 128.71 (C-14), 128.32, 127.76 (C-15), 68.57, 68.47 (C-6), 67.50, 65.17 (C-7), 55.99, 54.08 (C-2), 55.73, 53.84 (C-8), 47.02, 43.93 (C-5), 28.16, 28.11 (C-3), 24.08, 22.99 (C-4) ppm.

N-(2-Hydroxyethyl)-phthalamidsäure (106)

Ausbeute: 0.19 g als Nebenprodukt

C₁₀H₁₁NO₄: 209,20 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 11.60 (s_{breit}, 1H, COO-H), 8.24 (dd, J=1.26, 7.67 Hz, 1H, H-8), 8.14 (d, J=7.67 Hz, 1H, H-5), 7.89 (dt, J=1.26, 7.67 Hz, 1H, H-6), 7.80 (d, J=7.67 Hz, 1H, H-7), 6.60 (t, J=5.34 Hz, 1H, N-H), 4.75 (s_{breit}, 1H, O-H), 3.65 (t, J=5.94 Hz, 2H, H-1), 3.35 (q, J=5.94 Hz, 2H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 157.74 (C-10), 144.83 (C-3), 132.69 (C-6), 131.00 (C-7), 128.06 (C-4), 126.17 (C-8), 124.94 (C-9), 122.92 (C-5), 59.13 (C-1), 43.91 (C-2) ppm.

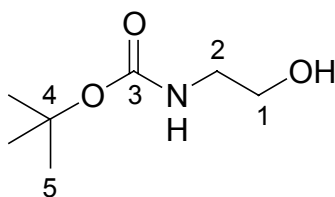
N-Boc-2-aminoethanol (108)

Ansatz: 3.97 g (65 mmol) 2-Aminoethanol **107a**
 14.19 g (65 mmol) Boc-Anhydrid
 80 mL 1M NaOH
 80 mL Dichlormethan

Durchführung: nach AAV12

Ausbeute: 9.60 g (91.6%) als farbloser Feststoff

C₇H₁₅NO₃: 161.20 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 5.10 (s_{breit}, 1H, N-H), 3.65 (t, J=4.98 Hz, 2H, H-2), 3.25 (q, J=4.98 Hz, 2H, H-1), 3.02 (s_{breit}, 1H, O-H), 1.40 (s, 9H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 156.94 (C-3), 79.75 (C-4), 62.52 (C-1), 43.22 (C-2), 28.47 (C-5) ppm.

***N*-Boc-(*O*-*p*-tosyl)-2-aminoethanol (109a)**

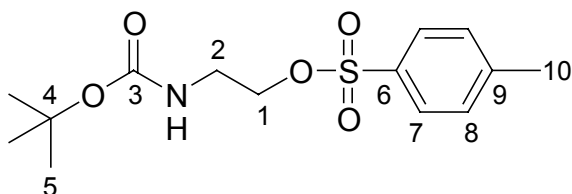
Ansatz: 9.60 g (59.55 mmol) *N*-Boc-2-aminoethanol **108**
 18.60 mL (133.40 mmol) Triethylamin
 12.48 g (65.51 mmol) *p*-Tosylchlorid
 250 mL Dichlormethan

Durchführung: nach AAV11

Ausbeute: 16.71 g (89%) als farbloser Feststoff

R_F-Wert: 0.80 [CH₂Cl₂-MeOH 10:1 (v/v)]

C₁₄H₂₁NO₅S: 201.26 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.75 (td, J=1.85, 8.46 Hz, 2H, H-7), 7.32 (d, J=8.11 Hz, 2H, H-8), 4.90 (s_{breit}, 1H, NH), 4.02 (t, J=4.98Hz, 2H, H-1), 3.35 (d, J=4.98 Hz, 2H, H-2), 2.40 (s, 3H, H-10), 1.36 (s, 9H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 155.73 (C-3), 145.14 (C-9), 132.69 (C-6), 130.06 (C-8), 128.01 (C-7), 76.79 (C-4), 69.54 (C-1), 39.81 (C-2), 28.37 (C-5), 21.73 (C-10) ppm.

2-(*N*-Boc-amino)-ethylbromid (109b)

Ansatz: 20.49 g (0.1 mol) Bromethylaminhydrobromid **107b**
 21.83 g (0.1 mol) Boc-Anhydrid
 100 mL 1M NaOH
 100 mL Dichlormethan

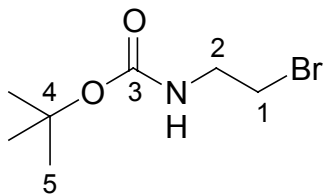
Durchführung: nach AAV12

Ausbeute: 17.45 g (77.9%) als farbloser Feststoff

nach Chromatografie mit Petrolether/Diethylether (1:1)

R_f-Wert: 0.39 [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)]

C₇H₁₄BrNO₂: 224.10 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 4.98 (s_{breit}, 1H, N-H), 3.41 (m, 4H, H-1, H-2), 1.38 (s, 9H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 155.69 (C-3), 79.88 (C-4), 42.44 (C-2), 32.88 (C-1), 28.43 (C-5) ppm.

(S)-(-)-2-Allyloxymethylpyrrolidin-1-carbaldehyd (**113**)

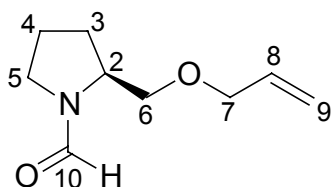
Ansatz: 12.92 g (0.1 mol) Formylprolinol **39**
 8.80 mL (0.105 mol) Allylbromid **112**
 150 mL THF abs.
 2.52 g (0.105 mol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 14.28 g (84.4%) als orange Flüssigkeit

R_f-Wert: 0.78 [CH₂Cl₂-MeOH 5:1 (v/v)]

C₉H₁₅NO₂: 169.22 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 8.35 (s, 1H, H-10_{Rotamer1}), 8.25 (s, 1H, H-10_{Rotamer2}), 5.85 (m, 1H, H-8), 5.20 (m, 2H, H-9), 4.00 (m, 2H, H-7), 3.30-3.65 (m, 5H, H-2, H-5, H-6), 1.70-2.10 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.9

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 161.90, 161.11(C-10), 134.84, 134.30 (C-8), 117.15, 116.62 (C-9), 72.68, 70.03 (C-6), 72.16 (C-7), 56.94, 54.82 (C-2), 46.98, 43.64 (C-5), 27.99, 27.85 (C-3), 23.88, 22.80 (C-4) ppm.

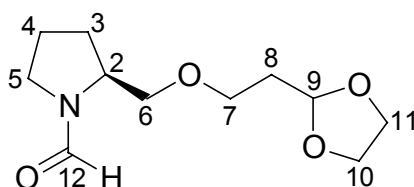
(S)-2-(2'-[1,3]-Dioxolan-2-yl-ethoxymethyl)-pyrrolidin-1-carbaldehyd (117)

Ansatz: 1.29 g (10.0 mmol) Formylprolinol **39**
 1.90 g (1.26 mL, 10.5 mmol) 2-(2-Bromomethyl)-1,3-dioxolan **116**
 50 mL THF abs.
 0.28 g (11.0 mmol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 0.23 g (10%) als leicht oranges Öl

C₁₁H₁₉NO₄: 229.27 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 8.25 (s, 1H, H-12_{Rotamer1}), 8.15 (s, 1H, H-12_{Rotamer2}), 4.88 (dt, J=1.25, 4.95 Hz, 1H, H-9), 3.90 (m, 3H, H-2, H-6) 3.79 (m, 2H, H-5), 3.20-3.53 (kb, 5H, H-7, H-10, H-11), 1.60-2.00 (kb, 7H, H-3, H-4, H-8, H-7) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 3.3

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 162.07, 161.18 (C-12), 102.38, 102.20 (C-9), 73.72, 70.59 (C-7), 67.05, 66.96 (C-6), 65.04, 64.87 (C-10, C-11), 56.83, 54.73 (C-2), 47.03, 43.69 (C-5), 34.38, 34.18 (C-8), 27.89, 27.79 (C-3), 22.87, 22.81 (C-4) ppm.

Toluol-4-sulfonsäure 2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl ester (119)

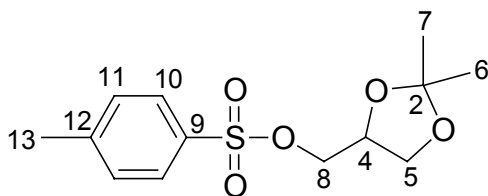
Ansatz: 10.28 g (0.102 mol) Solketal **118**
 10.83 g (14.89 mL, 0.107 mol) Triethylamin
 20.40 g (0.107 mol) *p*-Tosylchlorid
 200 mL Dichlormethan

Durchführung: nach AAV11

Ausbeute: 25.17 g (86.2%) als bräunlicher Feststoff

R_f-Wert: 0.83 [CH₂Cl₂-MeOH 20:1 (v/v)]

C₁₃H₁₈O₅S: 286.35 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.72 (td, J=1.8, 8.36 Hz, 2H, H-10), 7.30 (d, J=8.36 Hz, 2H, H-11), 4.26 (p, J=5.68 Hz, 1H, H-4), 3.95-4.05 (kb, 3H, H-5, H-8), 3.75 (2d, J=8.16 Hz, 1H, H-8), 2.45 (s, 3H, H-13), 1.34 (s, 3H, H-7), 1.30 (s, 3H, H-6) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 145.42 (C-12), 133.14 (C-9), 130.28 (C-11), 128.33 (C-10), 110.40 (C-2), 73.32 (C-4), 69.92 (C-5), 66.23 (C-8), 26.72 (C-7), 25.24 (C-6), 21.74 (C-13) ppm.

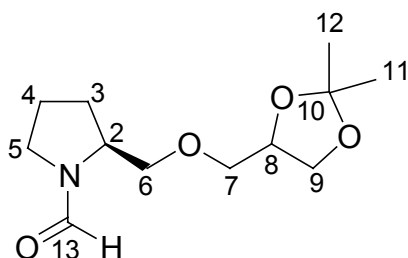
(S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxymethyl)-pyrrolidin-1-carbaldehyd (120)

Ansatz: 1.97 g (15.25 mmol) Formylprolinol **39**
 4.59 g (16.01 mmol) geschütztes Solketal **119**
 75 mL THF abs.
 0.42 g (16.78 mmol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 0.53 g (14.3%) als leicht oranges Öl

$C_{12}H_{21}NO_4$: 243.30 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 8.25 (s, 1H, H-13_{Rotamer1}), 8.15 (s, 1H, H-13_{Rotamer2}), 4.18 (p, m, H-8), 3.20-4.00 (kb, 9H, H-2, H-5, H-6, H-7, H-9), 1.60-2.50 (kb, 4H, H-3, H-4), 1.36 (2s, 6H, H-12_{Diastereomer1}, H-12_{Diastereomer2}), 1.30 (2s, 6H, H-11_{Diastereomer1}, H-11_{Diastereomer2}) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.9

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 162.03, 161.30 (C-13), 109.60, 109.36 (C-10), 76.28, 74.71 (C-8), 74.71, 72.47 (C-6), 66.68, 66.58 (C-9), 65.97, 63.08 (C-7), 56.84, 54.73 (C-2), 47.07, 43.73 (C-5), 27.87, 27.74 (C-3), 26.77 (C-12), 25.40, 25.35 (C-11), 23.86, 22.81 (C-4) ppm.

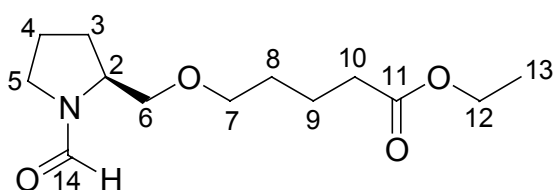
(S)-5-(1-Formylpyrrolidin-2-ylmethoxy)-pentansäureethylester (122)

Ansatz: 1.29 g (10.0 mmol) Formylprolinol **39**
 2.20 g (1.69 mL, 10.5 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester **121**
 50 mL THF abs.
 0.26 g (11 mmol) NaH

Durchführung: nach AAV3

Ausbeute: 0.47 g (18.3%) als leicht gelbes Öl

$C_{13}H_{23}NO_4$: 257.33 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 8.34 (s, 1H, H-14_{Rotamer1}), 8.25 (s, 1H, H-14_{Rotamer2}), 4.23 (m, 1H, H-2_{Rotamer2}), 4.13 (dq, $J=1.55, 7.14$ Hz, 2H, H-12), 3.95 (h, $J=4.06$ Hz, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.30-3.65 (kb, 6H, H-5, H-6, H-7), 2.31 (dt, $J=1.44, 7.35$ Hz, 2H, H-10), 1.55-2.10 (kb, 8H, H-3, H-4, H-8, H-9), 1.25 (tt, $J=1.55, 7.14$ Hz, 3H, H-13) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.7

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 173.52, 173.41 (C-11), 161.89, 161.09 (C-14), 73.65, 70.52 (C-6), 71.02, 70.83 (C-7), 60.22, 60.17 (C-12), 56.96, 54.84 (C-2), 47.01, 43.67 (C-5), 34.07, 34.01 (C-10), 29.14, 29.04 (C-8), 27.99, 27.87 (C-3), 23.90, 22.82 (C-9), 21.81, 21.72 (C-4), 14.27 (C-13) ppm.

(S)-(N-Fluoren-9-ylmethylcarbammat)-prolin (152)

Ansatz: 0.12 g (2.0 mmol) (S)-Prolin **38**
 0.62 g (2.4 mmol) Fmoc-Cl
 0.51 g (4.8 mmol) Na_2CO_3

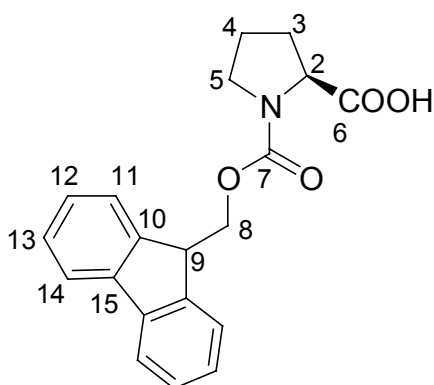
30 mL Wasser/Diethylether

Durchführung: nach AAV10

Ausbeute: 0.66 g (98%) als farbloser Feststoff

R_F-Wert: 0.76 [CH₂Cl₂-MeOH 5:1 (v/v)]

C₂₀H₁₉NO₄: 337.37 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 9.79 (s_{breit}, 1H, COO-H), 7.68 (d, J=7.40 Hz, 1H, H-14), 7.60 (d, J=7.40 Hz, 1H, H-14), 7.45 (m, 2H, H-11), 7.25 (m, 4H, H-12, H-13), 4.15-4.40 (kb, 4H, H-2, H-8, H-9), 3.55 (m, 1H, H-5), 3.40 (m, 1H, H-5), 2.10 (m, 2H, H-3), 1.85 (m, 2H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 178.12, 176.93 (C-6), 155.72, 154.68 (C-7), 144.12, 144.04 (C-10), 143.88, 141.41 (C-15), 127.85, 127.75 (C-12), 127.20, 125.28 (C-13), 125.15, 125.10 (C-11), 120.11, 120.03 (C-14), 67.93, 67.71 (C-8), 59.38, 58.67 (C-2), 47.28 (C-9), 47.07, 46.74 (C-5), 31.10, 29.61 (C-3), 24.46, 23.44 (C-4) ppm.

(S)-(N-Fluoren-9-ylmethylcarbamat)-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin (153a)

Ansatz: 0.12 g (1.0 mmol) Amin **45a**

0.31 g (1.2 mmol) Fmoc-Cl

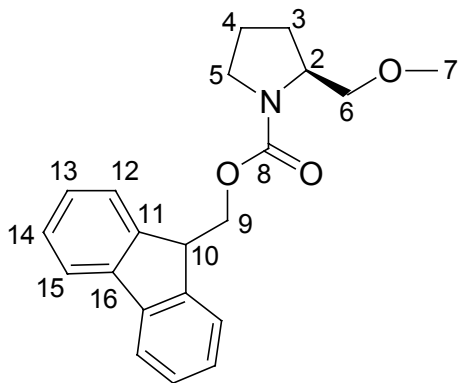
0.25 g (2.4 mmol) Na₂CO₃

15 mL Wasser/Diethylether

Durchführung: nach AAV10

Ausbeute: 0.22 g (65.3%) als farbloser Feststoff

$C_{21}H_{23}NO_3$: 337.41 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 7.75 (d, $J=7.42$ Hz, 2H, H-15), 7.60 (d, $J=7.42$ Hz, 2H, H-12), 7.40 (dt, $J=1.12$, 7.42 Hz, 2H, H-14), 7.30 (dt, $J=1.12$, 7.42 Hz, 2H, H-13), 4.50 (d, $J=5.65$ Hz, 1H, H-9), 4.40 (m, 1H, H-9), 4.20 (m, 1H, H-10), 4.00 (m, 1H, H-2), 3.20-3.80 (kb, 4H, H-5, H-6), 3.20 (s, 3H, H-7), 1.87 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 155.11 (C-8), 144.59, 144.25 (C-11), 141.47 (C-16), 127.75 (C-14), 127.65, 127.14 (C-13), 125.28, 124.90 (C-12), 120.13, 120.07 (C-15), 73.19, 72.93 (C-6), 67.10, 66.65 (C-9), 59.20, 59.02 (C-2), 57.13, 56.43 (C-7), 50.49, 47.51 (C-10), 46.98, 46.86 (C-5), 28.76, 28.06 (C-3), 24.01, 22.93 (C-4) ppm.

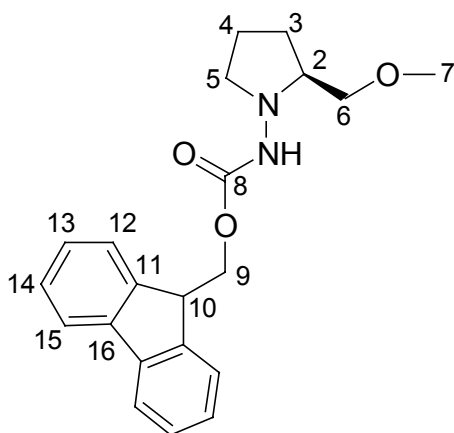
**(S)-1-Amino-(N-fluoren-9-ylmethylcarbamate)-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin
(154a)**

Ansatz: 0.36 g (2.73 mmol) Hydrazin **47a**
 0.85 g (3.28 mmol) Fmoc-Cl
 0.70 g (6.55 mmol) Na_2CO_3
 45 mL Wasser/Diethylether

Durchführung: nach AAV10

Ausbeute: 0.52 g (54.1%) als farbloser Feststoff

$C_{21}H_{24}N_2O_3$: 352.43 g/mol



1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$):

δ = 7.75 (d, $J=7.50$ Hz, 2H, H-15), 7.60 (d, $J=5.87$ Hz, 2H, H-12), 7.39 (t, $J=7.40$ Hz, 2H, H-14), 7.30 (t, $J=7.40$ Hz, 2H, H-13), 5.80 (s_{breit} , 1H, N-H), 4.45 (d, $J=6.44$ Hz, 2H, H-9), 4.22 (t, $J=6.44$ Hz, 1H, H-10), 3.20-3.45 (kb, 3H, H-5, H-6), 3.30 (s, 3H, H-7), 3.01 (m, 1H, H-2), 2.75 (m, 1H, H-5), 1.50-2.00 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ = 156.20 (C-8), 144.31 (C-11), 141.75 (C-16), 128.07 (C-14), 127.41 (C-13), 125.49 (C-12), 120.33 (C-15), 75.47 (C-6), 67.05 (C-9), 64.48 (C-2), 59.53 (C-7), 55.96 (C-5), 47.70 (C-10), 26.92 (C-3), 21.57 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 352 (11) [M^+], 307 (55), 263 (1), 194 (1), 179 (100), 165 (45), 152 (13), 139 (6), 129 (57), 111 (7), 97 (15), 85 (43), 68 (16), 55 (17), 45 (40).

(S)-(*N*-Fluoren-9-ylmethylcarbamat)-2-(benzyloxymethyl)-pyrrolidin (153b)

Ansatz: 0.19 g (1.0 mmol) Amin **45b**

0.31 g (1.2 mmol) Fmoc-Cl

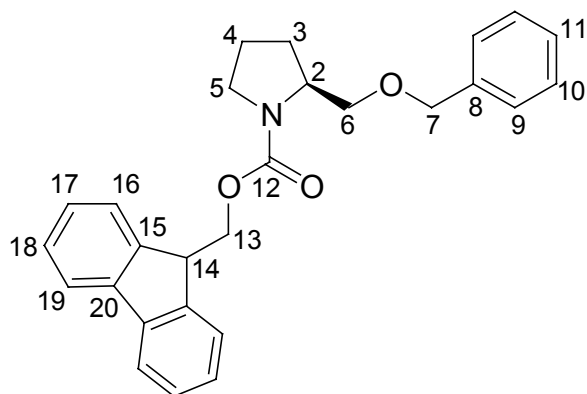
0.25 g (2.4 mmol) Na_2CO_3

15 mL Wasser/Diethylether

Durchführung: nach AAV10

Ausbeute: 0.21 g (51.8%) als farbloser Feststoff

$C_{27}H_{27}NO_3$: 413.51 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 7.65 (d, $J=7.42$ Hz, 2H, H-19), 7.50 (d, $J=7.42$ Hz, 2H, H-16), 7.12-7.35 (kb, 9H, H-9, H-10, H-17, H-18, H-11), 3.98-4.50 (kb, 6H, H-2, H-7, H-13, H-14), 3.00-3.71 (kb, 4H, H-5, H-6), 1.80 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 155.11 (C-12), 144.28 (C-15), 141.48 (C-20), 138.63, 138.50 (C-8), 128.48 (C-18), 127.77, (C-17), 127.63 (C-9), 127.15 (C-10), 125.24, 124.89 (C-16), 125.02 (C-11), 120.07 (C-19), 73.36, 73.18 (C-6), 70.87, 70.60 (C-7), 67.10, 66.64 (C-13), 57.29, 56.62 (C-2), 47.53 (C-14), 47.05, 46.87 (C-5), 28.93, 28.20 (C-3), 24.06, 23.01 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 431 (1) [M^+], 292 (7), 248 (3), 179 (9), 165 (9), 152 (4), 139 (1), 114 (1), 91 (28), 70 (7), 41 (2).

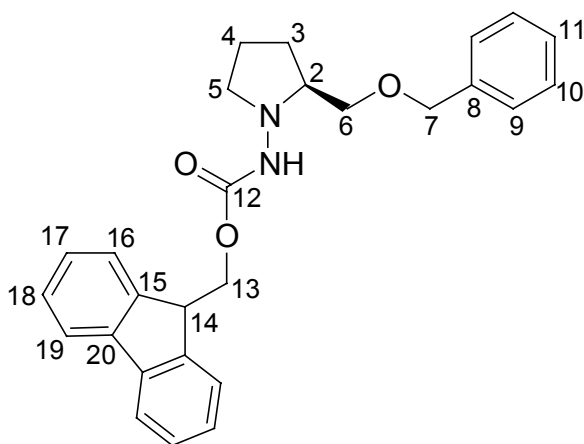
**(S)-1-Amino-(N-fluoren-9-ylmethylcarbamat)-2-(benzyloxymethyl)-pyrrolidin
(154b)**

Ansatz: 0.36 g (2.0 mmol) Hydrazin **47b**
 0.62 g (2.4 mmol) Fmoc-Cl
 0.51 g (4.8 mmol) Na₂CO₃
 30 mL Wasser/Diethylether

Durchführung: nach AAV10

Ausbeute: 0.52 g (60.5%) als farbloser Feststoff

C₂₇H₂₈N₂O₃: 428.52 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.65 (dd, J=3.16, 7.42 Hz, 2H, H-19), 7.52 (d, J=7.42 Hz, 2H, H-16), 7.10-7.35 (kb, 9H, H-9, H-10, H-17, H-18, H-11), 5.75 (s_{breit}, 1H, N-H), 3.85-4.60 (kb, 5H, H-7, H-13, H-14), 3.40 (m, 2H, H-6), 3.15 (m, 1H, H-5), 2.90 (m, 1H, H-2), 2.65 (m, 1H, H-5), 1.45-2.05 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 155.11 (C-12), 144.45 (C-15), 141.33 (C-20), 138.32 (C-8), 128.37 (C-18), 127.71 (C-17), 127.59 (C-9), 127.07 (C-10), 125.15 (C-16), 124.79 (C-11), 120.06 (C-19), 73.40 (C-6), 72.78 (C-7), 65.33 (C-13), 55.85 (C-5), 50.35 (C-2), 47.21 (C-14), 26.65 (C-3), 21.10 (C-4) ppm.

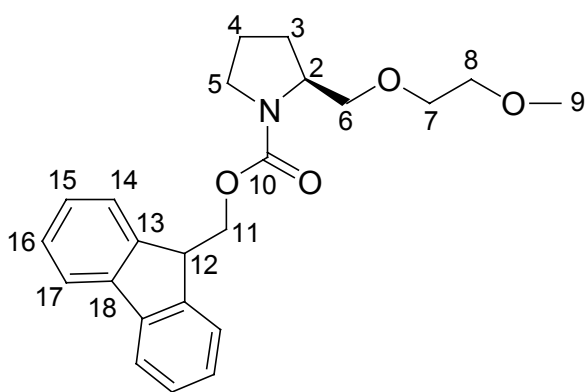
(S)-(*N*-Fluoren-9-ylmethylcarbamat)-2-(methoxyethoxymethyl)-pyrrolidin (153c)

Ansatz: 0.16 g (1.0 mmol) Amin **45c**
 0.31 g (1.2 mmol) Fmoc-Cl
 0.25 g (2.4 mmol) Na₂CO₃
 15 mL Wasser/Diethylether

Durchführung: nach AAV10

Ausbeute: 0.27 g (71.1%) als Sirup

C₂₃H₂₇NO₄: 381.46 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.65 (d, J=7.42 Hz, 2H, H-17), 7.50 (d, J=7.42 Hz, 2H, H-14), 7.30 (t, J=7.42 Hz, 2H, H-16), 7.20 (t, J=7.42 Hz, 2H, H-15), 4.49 (d, J=5.65 Hz, 1H, H-11), 4.30 (m, 1H, H-11), 4.15 (m, 1H, H-12), 4.06 (m, 1H, H-2), 3.00-3.70 (kb, 11H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 1.65-2.00 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 155.07 (C-10), 144.24 (C-13), 141.45 (C-18), 127.75 (C-16), 127.13 (C-15), 125.22, 124.92 (C-14), 120.06 (C-17), 72.03 (C-6), 71.66, 71.27 (C-7), 70.63, 70.54 (C-8), 67.08, 66.56 (C-11), 59.17 (C-9), 57.10, 56.42 (C-2), 50.49, 47.48 (C-12), 46.98, 46.79 (C-5), 28.73, 28.03 (C-3), 23.90, 22.84 (C-4) ppm.

MS(EI):

m/z (%) = 381 (1) [M⁺], 337 (1), 324 (1), 308 (1), 292 (5), 248 (3), 196 (4), 178 (100), 165 (20), 152 (15), 139 (3), 115 (2), 84 (5), 70 (60), 59 (21), 41 (12).

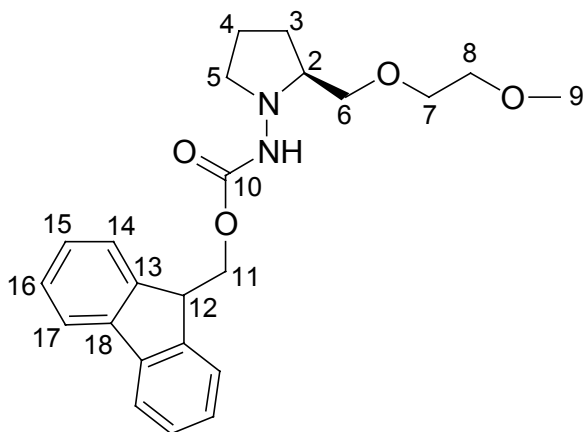
(S)-1-Amino-(N-fluoren-9-ylmethylcarbamat)-2-(methoxyethoxymethyl)-pyrrolidin (154c)

Ansatz: 0.35 g (2.0 mmol) Hydrazin **47c**
 0.62 g (2.4 mmol) Fmoc-Cl
 0.51 g (4.8 mmol) Na₂CO₃
 30 mL Wasser/Diethylether

Durchführung: nach AAV10

Ausbeute: 0.50 g (63.3%) als Sirup

C₂₃H₂₈N₂O₄: 396.48 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.65 (d, J=7.42 Hz, 2H, H-17), 7.50 (d, J=7.42 Hz, 2H, H-14), 7.30 (t, J=7.42 Hz, 2H, H-16), 7.20 (t, J=7.42 Hz, 2H, H-15), 5.80 (s_{breit}, 1H, N-H), 4.45 (d, J=6.44 Hz, 2H, H-11), 4.22 (t, J=6.44 Hz, 1H, H-12), 2.96-3.75 (kb, 12H, H-2, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 2.75 (m, 1H, H-5), 1.60-2.10 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 156.20 (C-10), 144.31 (C-13), 141.75 (C-18), 128.07 (C-16), 127.41 (C-15), 125.49 (C-14), 120.33 (C-17), 72.13 (C-6), 71.76 (C-7), 70.63 (C-8), 67.18 (C-11), 59.17 (C-9), 56.62 (C-2), 47.48 (C-12), 46.98 (C-5), 28.03 (C-3), 22.84 (C-4) ppm.

(S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-carbaldehyd (163a)

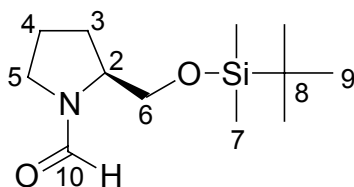
Ansatz: 1.29 g (10 mmol) Formylprolinol **39**
 1.63 g (24 mmol) Imidazol
 1.81 g (12 mmol) *tert*.-Butyldimethylsilylchlorid
 60 mL DMF

Durchführung: nach AAV8

Ausbeute: 2.39 g (98.4%) als leicht gelbe Flüssigkeit

R_f-Wert: 0.81 [CH₂Cl₂-MeOH 5:1 (v/v)]

C₁₂H₂₅NO₂Si: 243.42 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 8.26 (s, 1H, H-10_{Rotamer1}), 8.20 (s, 1H, H-10_{Rotamer2}), 4.00 (m, 1H, H-2_{Rotamer2}), 3.82 (h, J=3.97 Hz, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.76 (q, J=5.10 Hz, 1H, H-6_{Rotamer2}), 3.65 (dd, J=2.90, 10.05 Hz, 1H, H-6_{Rotamer2}), 3.25-3.60 (kb, 3H, H-5, H-6_{Rotamer1}), 1.65 (kb, 4H, H-3, H-4), 0.84 (s, 9H, H-9), 0.01 (s, 6H, H-7) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 2.7

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 162.03, 161.23 (C-10), 66.08, 63.06 (C-6), 59.23, 56.86 (C-2), 47.56, 43.89 (C-5), 27.66, 27.59 (C-3), 26.14, 26.05 (C-9), 24.27, 23.05 (C-4), 18.50, 18.47 (C-8), -5.17, -5.23 (C-7) ppm.

(S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin (164a)

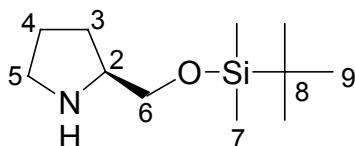
Ansatz: 3.24 g (9.45 mmol) Amid **163a**
 20 mL 20%ige KOH-Lösung
 20 mL EtOH

Durchführung: nach AAV4

Ausbeute: 1.80 g (88.4%) als farblose Flüssigkeit

R_F-Wert: 0.47 [Petrolether-Diethylether 1:1 (v/v)], schmiert etwas

C₁₁H₂₅NOSi: 215.41 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 3.76 (s, 1H, N-H), 3.48 (dd, J=3.99, 11.05 Hz, 1H, H-6), 3.30 (dd, J=11.05 Hz, 1H, H-6), 3.16 (m, 1H, H-2), 2.81 (t, J=6.72 Hz, 2H, H-5), 1.59-1.80 (kb, 3H, H-3, H-4), 1.35 (m, 1H, H-3), 0.85 (s, 9H, H-9), 0.10 (s, 6H, H-7) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 64.84 (C-6), 57.93 (C-2), 46.52 (C-5), 27.85 (C-3), 26.15 (C-4), 26.06 (C-9), 18.32 (C-8), -3.21 (C-7) ppm.

(S)-2-(Trityloxymethyl)-pyrrolidin-1-carbaldehyd (163b)

Ansatz: 1.29 g (10.0 mmol) Formylprolinol **39**

1.06 g (1.46 mL, 10.5 mmol) Triethylamin

2.93 g (10.5 mmol) Tritylchlorid

40 mL Dichlormethan

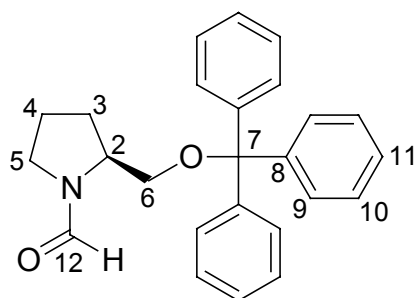
Durchführung: nach AAV7

Ausbeute: 3.54 g (95.4%) als leicht gelber Sirup

nach Chromatografie mit CH₂Cl₂/MeOH (10:1) an basischem Al₂O₃

R_F-Wert: 0.73 [CH₂Cl₂-MeOH 10:1 (v/v)]

C₂₅H₂₅NO₂: 371.47 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3):

δ = 8.39 (s, 1H, H-10_{Rotamer1}), 8.20 (s, 1H, H-12_{Rotamer2}), 7.40 (m, 6H, H-9), 7.25 (m, 9H, H-10, H-11), 4.20 (m, 1H, H-2_{Rotamer2}), 3.90 (m, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.00-3.61 (kb, 4H, H-5, H-6), 1.95 (m, 1H, H-3), 1.80 (m, 2H, H-4), 1.65 (m, 1H, H-3) ppm.

Rotamerenverhältnis: 1 : 4.4

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ = 162.15, 161.35 (C-12), 144.49, 144.07 (C-8), 129.08, 129.01 (C-10), 128.31, 128.14 (C-9), 127.57, 127.36 (C-11), 87.66, 87.04 (C-7), 66.46, 63.91 (C-6), 57.64, 55.26 (C-2), 47.34, 43.81 (C-5), 28.71, 28.20 (C-3), 24.33, 23.07 (C-4) ppm.

(S)-2-(Trityloxymethyl)-pyrrolidin (164b)

Ansatz: 3.54 g (9.53 mmol) Amid **163b**

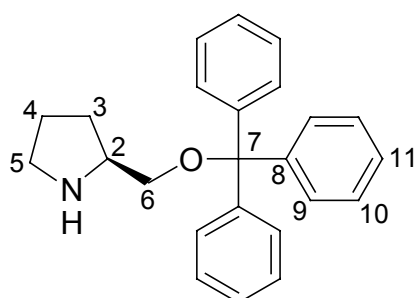
20 mL 20%ige KOH-Lösung

40 mL EtOH

Durchführung: nach AAV4

Ausbeute: 3.25 g (99.4%) als Sirup

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}$: 343.46 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 7.39 (m, 6H, H-9), 7.17 (m, 9H, H-10, H-11), 3.25 (m, 1H, H-2), 3.05 (m, 2H, H-6), 2.85 (2t, J=6.45 Hz, 1H, H-5), 2.75 (2t, J=7.10 Hz, 1H, H-5), 1.75 (2q, 1H, J=7.10 Hz, 1H, H-3), 1.65 (p, J=7.10 Hz, 2H, H-4), 1.35 (2q, J=7.65 Hz, 1H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 144.68 (C-8), 129.18 (C-9), 128.16 (C-10), 127.33 (C-11), 86.86 (C-7), 67.03 (C-6), 58.73 (C-2), 46.62 (C-5), 28.63 (C-3), 25.53 (C-4) ppm.

(S)-2-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-pyrrolidin-1-carbaldehyd (163c)

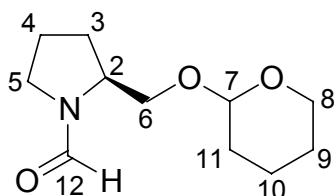
Ansatz: 2.61 g (20,2 mmol) Formylprolinol **39**
2.55 g (30.3 mmol) Dihydropyran
0.51 g (2.02 mmol) PPTS
20 mL abs. CH₂Cl₂

Durchführung: Die Reagenzien werden zusammengegeben und über Nacht bei RT gerührt. Der Ansatz wird mit 20 mL Diethylether versetzt und dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 1.22 g (28.3%) als farblose Flüssigkeit
nach Chromatografie mit CH₂Cl₂-MeOH 10:1

R_f-Wert: 0.64 [CH₂Cl₂-MeOH 10:1 (v/v)]

C₁₁H₁₉NO₃: 213.27 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 8.38 (2s, 1H, H-12_{Rotamer1, Diastereomer1+2}), 8.26 (2s, 1H, H-12_{Rotamer2, Diastereomer1+2}), 4.65 (m, 1H, H-7_{Diastereomer1}), 4.58 (m, 1H, H-7_{Diastereomer2}), 4.20 (m, 1H,

H-2_{Rotamer2}), 4.00 (m, 1H, H-2_{Rotamer1}), 3.25-3.90 (kb, 6H, H-5, H-6, H-8), 1.40-2.15 (kb, 10H, H-3, H-4, H-9, H-10, H-11) ppm.

Rotamerenerhältnis: 1:3.7

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 162.34, 161.37 (C-12), 99.55, 99.48 (C-7), 70.46, 67.48 (C-6), 62.63, 62.59 (C-8), 57.29, 55.10 (C-2), 47.41, 43.91 (C-5), 30.95, 30.71 (C-11), 28.45, 28.16 (C-9), 25.73, 25.64 (C-3), 24.29, 23.11 (C-4), 19.85, 19.65 (C-10) ppm. (Diastereomer1)

δ = 162.20, 161.32 (C-12), 99.19, 98.68 (C-7), 69.93, 67.87 (C-6), 62.44, 62.08 (C-8), 57.21, 54.90 (C-2), 47.16, 43.91 (C-5), 30.88, 30.69 (C-11), 28.27, 28.07 (C-9), 25.73, 25.64 (C-3), 24.29, 23.11 (C-4), 19.70, 19.28 (C-10) ppm. (Diastereomer2)

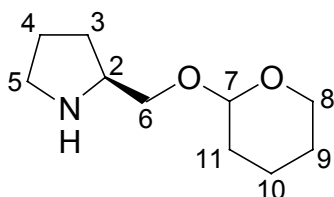
2-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-pyrrolidin (164c)

Ansatz: 1.15 g (5.40 mmol) Amid **163c**
20 mL 20%ige KOH-Lösung

Durchführung: nach AAV4

Ausbeute: 0.78 g (78%) als Sirup

C₁₀H₁₉NO₂: 185.26 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 4.60 (m, 2H, H-7_{Diastereomer1+2}), 3.87 (m, 2H, H-8_{Diastereomer1}), 3.75 (m, 1H, H_a-6_{Diastereomer1}), 3.65 (dd, J=6.94, 9.80 Hz, 1H, H_a-6_{Diastereomer2}), 3.50 (m, 2H, H-8_{Diastereomer2}), 3.41 (dd, J=4.45, 9.80 Hz, 1H, H_b-6_{Diastereomer2}), 3.29 (m, 2H, H-2_{Diastereomer1+2}, H_b-6_{Diastereomer1}), 3.00 (m, 1H, H_a-5_{Diastereomer1+2}), 2.85 (m, 1H, H_a-5_{Diastereomer1+2}), 2.10 (s_{breit}, 2H, N-H_{Diastereomer1+2}), 1.35-1.90 (kb, 20H, (H-3, H-4, H-9, H-10, H-11)_{Diastereomer1+2}) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ = 99.68 (C-7), 71.66 (C-6), 62.72 (C-8), 58.36 (C-2), 46.83 (C-5), 30.97 (C-11),
28.28 (C-9), 25.80 (C-3), 25.60 (C-4), 19.98 (C-10) ppm. (Diastereomer1)

δ = 99.10 (C-7), 71.00 (C-6), 62.53 (C-8), 58.24 (C-2), 46.80 (C-5), 30.97 (C-11),
28.26 (C-9), 25.80 (C-3), 25.57 (C-4), 19.83 (C-10) ppm. (Diastereomer2)

(S)-*p*-Toluolsulfonsäure-1-formyl-pyrrolidin-2-ylmethylester (163d)

Ansatz: 9.60 g (0.020 mol) Formylprolinol **39**

2.92 mL (0.021 mol) Triethylamin

4.00 g (0.021 mol) *p*-Tosylchlorid

80 mL Dichlormethan

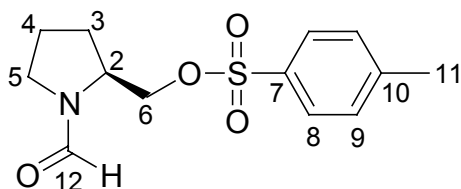
Durchführung: nach AAV11

Ausbeute: 1.35 g (23.8%) als bräunlicher Sirup

nach Chromatografie mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)

R_f -Wert: 0.59 [CH_2Cl_2 -MeOH 10:1 (v/v)]

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$: 283.34 g/mol



^1H -NMR (500MHz, CDCl_3):

δ = 8.21 (s, 1H, H-12_{Rotamer2}), 8.12 (s, 1H, H-12_{Rotamer1}), 7.75 (dd, $J=3.05$, 8.35 Hz, 2H, H-8), 7.35 (t, $J=8.35$ Hz, 2H, H-9), 4.25 (m, 1H, H-6_{Rotamer1}), 4.15 (m, 2H, H-2_{Rotamer2}, H-6_{Rotamer1}), 4.05 (m, 1H, H-2_{Rotamer1}), 4.00 (dd, $J=5.10$, 10.18 Hz, 1H, H-6_{Rotamer2}), 3.89 (dd, $J=7.24$, 10.18 Hz, 1H, H-6_{Rotamer2}), 3.20-3.70 (kb, 2H, H-5), 2.45 (d, $J=5.30$ Hz, 3H, H-11), 1.70-2.20 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

Rotamerenerhältnis: 1:1.1

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 162.44, 162.37 (C-12), 146.45, 146.10 (C-10), 133.85, 133.59 (C-7), 131.17, 131.01 (C-9), 130.01 (C-8), 71.74, 70.30 (C-6), 56.81, 54.83 (C-2), 47.93, 44.62 (C-5), 28.50 (C-3), 24.95, 23.53 (C-4), 22.70 (C-11) ppm.

(S)-(1-Nitrosopyrrolidin-2-yl)-methanol (165)

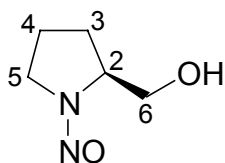
Ansatz: 48.71 g (0.48 mol) (S)-Prolinol **38**
 148.49 g (171 mL, 1.44 mol) *tert.*-Butylnitrit
 500 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV5

Ausbeute: 45.23 g (72.4%) als gelbes Öl

R_f -Wert: 0.37 [CH_2Cl_2 -MeOH 10:1 (v/v)]

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: 130.15 g/mol



^1H -NMR (300MHz, CDCl_3):

δ = 4.50 (s, 1H, OH), 3.40-4.10 (kb, 5H, H-2, H-5, H-6), 1.80-2.21 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 63.91, 62.18 (C-6), 63.10, 60.47 (C-2), 51.46, 46.42 (C-5), 26.67, 21.05 (C-3), 22.62 (C-4) ppm.

Tautomerenverhältnis: 1:6

(S)-(1-Aminopyrrolidin-2-yl)-methanol (166)

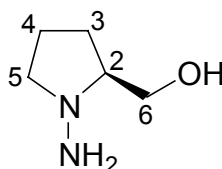
Ansatz: 45.23 g (0.3475 mol) Nitrosamin **165**
 19.78 g (0.5213 mol) LAH
 600 mL THF abs.
 39 mL (0.1738 mol) 20%ige KOH-Lösung

Durchführung: nach AAV1

Ausbeute: 38.58 g (85.3%) als farbloses Öl

R_F-Wert: 0.13 [CH₂Cl₂-MeOH 5:1 (v/v)]

C₅H₁₂N₂O: 116.16 g/mol



¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

δ = 3.76 (dd, J=3.02, 10.9 Hz, 1H, H-6), 3.60 (2d, J=10.9 Hz, 1H, H-6), 3.25 (p, J=4.6 Hz, 1H, H-5), 2.50 (m, 1H, H-2), 2.34 (q, J=8.95 Hz, 1H, H-5), 1.72-1.89 (kb, 3H, H-3, H-4), 1.46 (m, 1H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 67.95 (C-2), 65.88 (C-6), 61.79 (C-5), 25.26 (C-3), 21.33 (C-4) ppm.

(S)-1-Amino-2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin (167a)

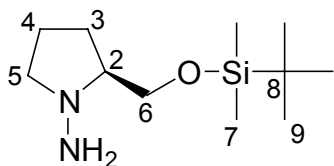
Ansatz: 2.32 g (20 mmol) (S)-(1-Aminopyrrolidin-2-yl)-methanol **166**
 3.27 g (48 mmol) Imidazol
 3.62 g (24 mmol) *tert*.-Butyldimethylsilylchlorid
 90 mL DMF

Durchführung: nach AAV8

Ausbeute: 4.59 g (99.5%) als leicht gelbe Flüssigkeit

R_F-Wert: 0.16 [CH₂Cl₂-MeOH 5:1 (v/v)]

$C_{11}H_{26}N_2OSi$: 230.42 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 3.60 (m, 2H, H-6), 3.15 (m, 2H, H-5), 2.30 (m, 1H, H-2), 1.85 (m, 1H, H-3), 1.68 (m, 2H, H-4), 1.40 (m, 1H, H-3), 0.80 (s, 9H, H-9), 0.02 (s, 6H, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 70.42 (C-2), 67.16 (C-6), 60.00 (C-5), 26.39 (C-3), 25.98 (C-9), 20.90 (C-4), 18.31 (C-8), -5.36 (C-7) ppm.

(S)-1-Amino-2-(trimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin (167b)

Ansatz: 1.16 g (10 mmol) (S)-(1-Aminopyrrolidin-2-yl)-methanol **166**

1.11 g (11 mmol) Triethylamin

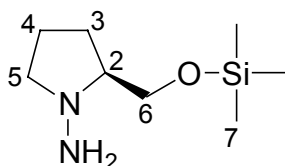
1.20 g (11 mmol) Trimethylsilylchlorid

50 mL abs. CH_2Cl_2

Durchführung: nach AAV9

Ausbeute: 1.59 g (85.6%) als schwach gelbe Flüssigkeit

$C_8H_{20}N_2OSi$: 188.34 g/mol



1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ = 3.55 (m, 2H, H-6), 3.15 (m, 2H, H-5), 2.25 (m, 1H, H-2), 1.85 (m, 1H, H-3), 1.60 (m, 2H, H-4), 1.38 (m, 1H, H-3), -0.02 (s, 9H, H-7) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 70.20 (C-2), 65.87 (C-6), 60.25 (C-5), 26.30 (C-3), 20.88 (C-4), -0.49 (C-7) ppm.

(S)-2-(Trityloxymethyl)-pyrrolidin-1-ylamin (167c)

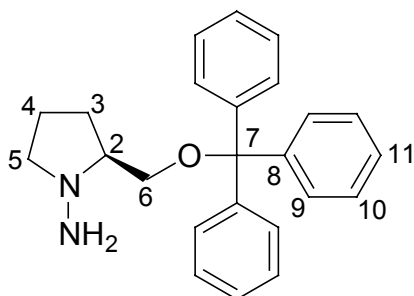
Ansatz: 0.59 g (5.08 mmol) (S)-(1-Aminopyrrolidin-2-yl)-methanol **166**
 0.54 g (0.74 mL, 5.33 mmol) Triethylamin
 1.49 g (5.33 mmol) Tritylchlorid
 30 mL Dichlormethan

Durchführung: nach AAV7

Ausbeute: 1.40 g (76.9%) als leicht gelber Sirup
 nach Chromatografie mit Diethylether

R_f -Wert: 0.77 [Diethylether]

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 358.48 g/mol



^1H -NMR (300MHz, CDCl_3):

δ = 7.32 (m, 6H, H-9), 7.20 (m, 9H, H-10, H-11), 3.38 (dd, J =2.95, 11.10 Hz, 1H, H-6), 3.10 (dd, J =5.82, 11.10 Hz, 1H, H-6), 2.90 (m, 1H, H-5), 2.42 (m, 1H, H-2), 1.85 (q, J =8.60, 1H, H-5), 1.20-1.68 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 145.62 (C-8), 129.84 (C-9), 127.65 (C-10), 126.97 (C-11), 72.63 (C-7), 67.67 (C-2), 63.70 (C-6), 57.71 (C-5), 23.93 (C-3), 21.90 (C-4) ppm.

(S)-1-Amino-(N-fluoren-9-ylmethylcarbamat)-2-(tert-butyldimethylsilanyloxy-methyl)-pyrrolidin (168)

Ansatz: 0.92 g (4.1 mmol) Hydrazin **167a**

1.62 g (4.8 mmol) Fmoc-OSuc

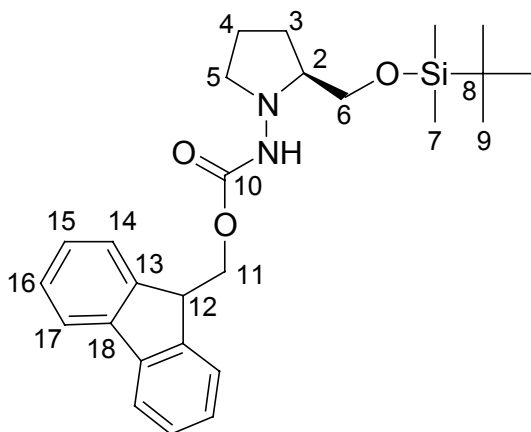
1.02 g (9.6 mmol) Na₂CO₃

60 mL Wasser/Diethylether

Durchführung: nach AAV10

Ausbeute: 1.65 g (91.2%) als farbloser Feststoff

C₂₆H₃₆N₂O₃Si: 452.66 g/mol



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃):

δ = 7.70 (d, J=7.47 Hz, 2H, H-17), 7.55 (d, J=6.83 Hz, 2H, H-14), 7.35 (t, J=7.40 Hz, 2H, H-15), 7.25 (dt, J=7.40, 1.01 Hz, 2H, H-16), 5.90 (s_{breit}, 1H, N-H), 4.40 (d, J=6.26 Hz, 2H, H-11), 4.15 (t, J=6.26 Hz, 1H, H-12), 3.65 (2d, J=10.20 Hz, 1H, H-6), 3.55 (2d, J=10.20 Hz, 1H, H-6), 3.15 (m, 1H, H-5), 3.00 (m, 1H, H-2), 2.75 (m, 1H, H-5), 1.50-2.00 (kb, 4H, H-3, H-4), 0.82 (s, 9H, H-9), 0.02 (s, 6H, H-7) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 155.88 (C-10), 143.99 (C-13), 141.43 (C-18), 127.79 (C-16), 127.41 (C-15), 125.22 (C-14), 120.07 (C-17), 66.78 (C-11), 65.79 (C-6), 65.78 (C-2), 59.53 (C-7), 56.18 (C-5), 47.34 (C-12), 26.82 (C-3), 26.03 (C-9), 21.39 (C-4), 18.36 (C-8), -5.26 (C-7) ppm.

(S)-1-Amino-(N-fluoren-9-ylmethylcarbamat)-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin (169)

Ansatz: 1.65 g (3.65 mmol) Fmoc-Derivat **168**

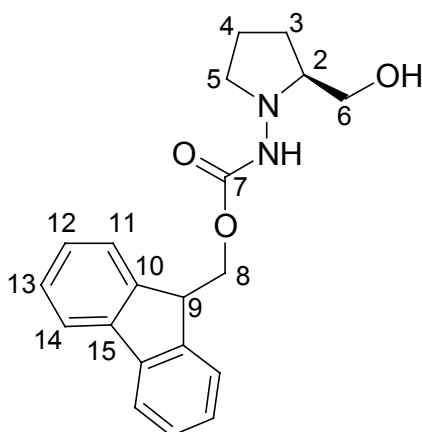
20 mL 0.5 N HCl

20 mL EtOH

Durchführung: Die Reagenzien werden zusammengegeben und über Nacht bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wird am Rotationsverdampfer eingengt und die wäßrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 0.74 g (60.7%) als farbloser Feststoff

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: 338.40 g/mol



^1H -NMR (500MHz, CDCl_3):

δ = 7.75 (d, $J=7.50$ Hz, 2H, H-14), 7.55 (d, $J=7.40$ Hz, 2H, H-11), 7.38 (t, $J=7.40$ Hz, 2H, H-13), 7.30 (t, $J=7.40$ Hz, 2H, H-12), 5.80 (s_{breit} , 1H, N-H), 4.50 (m, 2H, H-8), 4.20 (t, $J=6.55$ Hz, 1H, H-9), 3.20-3.65 (kb, 4H, H-2, H-6, O-H), 2.70 (m, 2H, H-5), 1.40-2.10 (kb, 4H, H-3, H-4) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ = 156.09 (C-7), 142.89 (C-10), 140.62 (C-15), 127.08 (C-13), 126.35 (C-12), 124.18 (C-11), 119.24 (C-14), 67.32 (C-2), 67.10 (C-8), 60.59 (C-6), 55.26 (C-5), 46.51 (C-9), 23.99 (C-3), 20.58 (C-4) ppm.

5.6 Synthesen an der Festphase

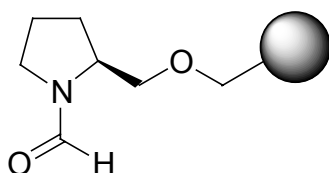
(S)-2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-carbaldehyd (40)

Ansatz: 24.51 g (29.4 mmol) Merrifield-Harz
 9.49 g (73.5 mmol) 2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-carbaldehyd
 1.76 g (73.5 mmol) NaH
 280 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV19

Ausbeute: 26.84 g als schwach oranges Harz

Theor. Beladung: 1.04 mmol/g



Chloranil-Test: türkis (AVV22)

Isatin-Test: leicht blau (AVV23)

IR (KBr):

ν = 3450 (w, br), 3060 (s), 3025 (s), 3023 (s), 2917 (s, br), 1942 (w), 1896 (w), 1808 (w), **1659 (vs)**, 1599 (vs), 1492 (vs), 1450 (vs), 1377 (s), 1179 (w), 1088 (s, br), 1017 (s), 904 (s), 816 (s), 746 (vs), 682 (vs), 530 (s) cm^{-1} .

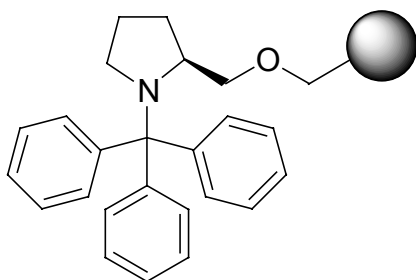
(S)-2-(PS-methyloxy)-1-trityl-pyrrolidin (133a)

Ansatz: 12.42 g (14.28 mmol) Merrifield-Harz
 4.61 g (35.70 mmol) (S)-N-Trityl-prolinol
 0.86 g (35.70 mmol) NaH
 140 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV19

Ausbeute: 14.3 g als leicht gelbes Harz

Theor. Beladung: 0.83 mmol/g



Chloranil-Test: negativ (AVV22)

Isatin-Test: negativ (AVV23)

IR (KBr):

ν = 3440 (w, br), 3082 (w), 3058 (s), 3023 (s), 2909 (s), 1942 (w), 1868 (w), 1801 (w),
1659 (w), 1599 (vs), 1511 (s), 1491 (vs), 1446 (vs), 1359 (s), 1180 (s), 1082 (vs),
1028 (s), 899 (s), 840 (s), 817 (s), 742 (vs), 686 (vs), 826 (s), 528 (s) cm^{-1} .

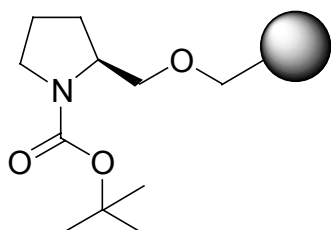
(S)-2-(PS-methyloxy)-1-*tert*.-butyloxycarbonyl-pyrrolidin (133b)

Ansatz: 25.07 g (30.08 mmol) Merrifield-Harz (1.2 mmol/g)
15.13 g (75.20 mmol) (S)-*N*-Boc-prolinol
1.80 g (75.20 mmol) NaH
280 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV19

Ausbeute: 29.17 g als oranges Harz

Theor. Beladung: 0.97 mmol/g



Chloranil-Test: türkis (AVV22)

Isatin-Test: leicht blau (AVV23)

IR (KBr):

ν = 3450 (w, br), 3083 (w), 3060 (s), 3025 (s), 3022 (s), 2921 (s), 1944 (w), 1871 (w), 1803 (w), **1686 (vs)**, 1601 (vs), 1493 (vs), 1452 (vs), 1388 (s), 1363 (s), 1253 (s), 1166 (s), 1088 (s), 1027 (s), 905 (s), 817 (s), 747 (vs), 687 (vs), 533 (s) cm^{-1} .

(S)-2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin (126)

Ansatz: 28.12 g (27.28 mmol) (S)-2-(PS-methyloxy)-*N*-Boc-pyrrolidin
 280 mL TFA
 280 mL CH_2Cl_2
 280 mL Triethylamin

Durchführung: nach AAV21

Ausbeute: 29.17 g als orangebraunes Harz

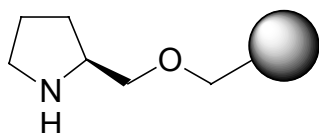
Theor. Beladung: 1.07 mmol/g

Ansatz: 14.03 g (11.65 mmol) (S)-2-(PS-methyloxy)-*N*-trityl-pyrrolidin
 90 mL TFA
 450 mL CH_2Cl_2
 280 mL Triethylamin

Durchführung: nach AAV21

Ausbeute: 11.60 g als orangebraunes Harz

Theor. Beladung: 1.03 mmol/g



Chloranil-Test: dunkelblau (AVV22)

Isatin-Test: blau (AVV23)

(S)-2-(PS-methyloxy)-1-nitroso-pyrrolidin (137)

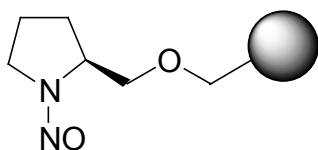
Ansatz: 11.39 g (11.73 mmol) (2S)-2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin
110 mL THF abs.

15.56 mL (131 mmol) *tert.* Butylnitrit

Durchführung: nach AAV26

Ausbeute: 11.22 g als leuchtend gelbes Harz

Theor. Beladung: 1.00 mmol/g



Chloranil-Test: negativ (AVV19)

Isatin-Test: negativ (AVV20)

IR (KBr):

ν = 3440 (w, br), 3059 (s), 3023 (s), 2909 (s), 2847 (s), 1943 (s), 1877 (w), 1797 (w),
1701 (vs), 1600 (vs), 1492 (vs), 1450 (vs), 1360 (s), 1303 (w), 1167 (w), 1067
(w), 1226 (w), 1027 (s), 905 (w), 840 (s), 746 (vs), 686 (vs), 533 (s) cm^{-1} .

(S)-2-(PS-methyloxy)-1-amino-pyrrolidin (41)

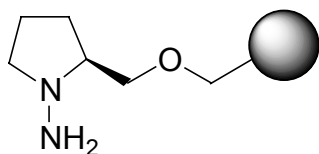
Ansatz: 11.21 g (11.21 mmol) (S)-2-(PS-methyloxy)-1-nitroso-pyrrolidin
110 mL THF abs.

35 mL (35 mmol) DIBAH-Lösung (1 M in Dichlormethan)

Durchführung: nach AAV27

Ausbeute: 10.80 g als oranges Harz

Theor. Beladung: 1.02 mmol/g



IR (KBr):

ν = 3464 (vs, br), 3025 (w), 3022 (s), 2906 (s), 2847 (s), 1943 (w), 1871 (w), 1801 (w), 1600 (vs), 1492 (vs), 1450 (vs), 1360 (s), 1083 (w), 1026 (w), 905 (s), 818 (w), 746 (vs), 686 (vs), 530 (s) cm^{-1} .

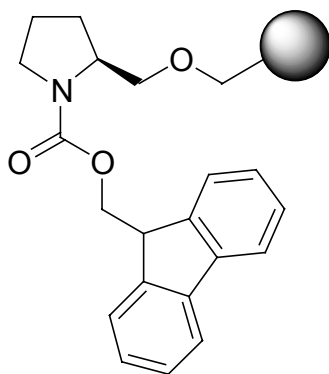
(S)-2-(PS-methyloxy)-1-(*N*-fluoren-9-ylmethoxycarbamat)-pyrrolidin (156)

Ansatz: 200 mg (0.21 mmol) Amino-Harz
 0.52 g (2.10 mmol) Fmoc-Cl
 0.13 mL (0.95 mmol) Triethylamin
 5 mL DMF

Durchführung: nach AAV24

Ausbeute: 219 mg als schwach gelbes Harz

Theor. Beladung: 0.87 mmol/g



Chloranil-Test: negativ (AVV22)

Isatin-Test: negativ (AVV23)

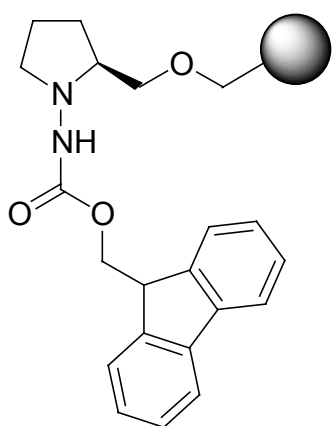
(S)-2-(PS-methyloxy)-1-amino-(N-fluoren-9-ylmethylcarbamate)-pyrrolidin (160)

Ansatz: 200 mg (0.2 mmol) Hydrazin-Harz
 0.52 g (2 mmol) FmocCl
 0.13 mL (0.9 mmol) Triethylamin
 5 mL DMF

Durchführung: nach AAV24

Ausbeute: 222 mg als schwach gelbes Harz

Theor. Beladung: 0.85 mmol/g



Chloranil-Test: negativ (AVV19)

Isatin-Test: negativ (AVV20)

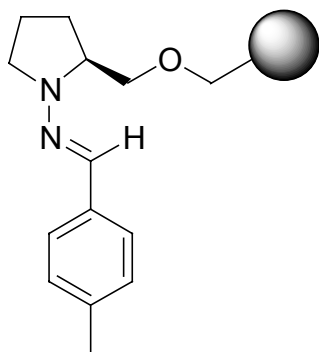
(S)-[2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(4-methylbenzyliden)-amin (175)

Ansatz: 5 g (4.90 mmol) Hydrazin-Harz
 23.55 g (23.18 mL, 196 mmol) *p*-Tolualdehyd
 50 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV28

Ausbeute: 5.30 g als oranges Harz

Theor. Beladung: 0.95 mmol/g

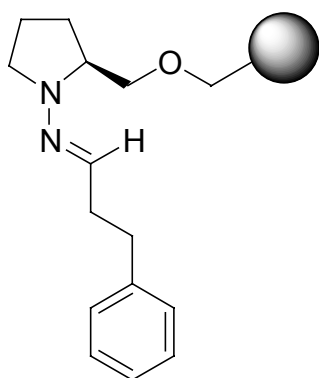


IR (KBr):

$\nu = 3443$ (s, br), 3025 (s), 3023 (s), 2910 (s), 2848 (s), 1943 (w), 1869 (w), 1794 (w), **1671 (w)**, 1600 (vs), 1511 (w), 1492 (vs), 1450 (vs), 1360 (s), 1299 (s), 1176 (w), 1016 (s), 904 (s), 817 (s), 745 (vs), 683 (vs), 531 (s) cm^{-1} .

(S)-[2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(3-phenylpropyliden)-amin (174)

Ansatz: 5 g (4.90 mmol) Hydrazin-Harz
 26.30 g (26.91 mL, 196 mmol) 3-Phenylpropionaldehyd
 50 mL abs. THF
 Durchführung: nach AAV28
 Ausbeute: 5.13 g als oranges Harz
 Theor. Beladung: 0.94 mmol/g

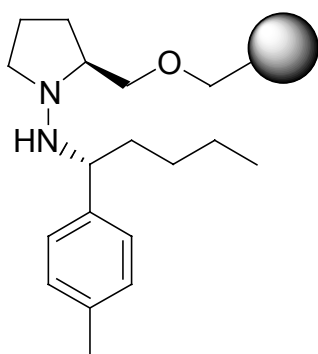


IR (KBr):

$\nu = 3450$ (s, br), 3025 (s), 3023 (s), 2916 (s), 2849 (s), 1943 (w), 1869 (w), 1801 (w), **1718 (w)**, 1600 (vs), 1510 (w), 1491 (vs), 1450 (vs), 1364 (s), 1291 (s), 1179 (w), 1015 (s), 904 (s), 817 (s), 745 (vs), 683 (vs), 531 (s) cm^{-1} .

(*S,R*)-[2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(1-*p*-tolylpentyl)-amin (198)

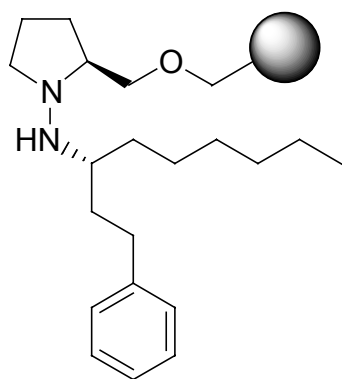
Ansatz: 5 g (4.75 mmol) Hydrazon-Harz **175**
 20.78 mL (33.25 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan)
 50 mL abs. THF
 Durchführung: nach AAV30
 Ausbeute: 4.91 g als schwach oranges Harz
 Theor. Beladung: 0.90 mmol/g



ν = 3425 (s, br), 3023 (s), 2905 (s), 2848 (s), 1942 (w), 1869 (w), 1801(w), **1677 (s)**,
 1600 (vs), 1492 (vs), 1450 (vs), 1364 (s), 1179 (w), 1026 (s), 904 (s), 818 (s),
 746 (vs), 684 (vs), 531 (s) cm^{-1} .

(*S,R*)-[2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(1-phenethylheptyl)-amin (197)

Ansatz: 5 g (4.70 mmol) Hydrazon-Harz **174**
 13.16 mL (32.90 mmol) *n*-Hexyllithium (2.5 M in Hexan)
 50 mL abs. THF
 Durchführung: nach AAV30
 Ausbeute: 4.87 g als schwach oranges Harz
 Theor. Beladung: 0.87 mmol/g



ν = 3439 (s, br), 3023 (s), 2902 (s), 2848 (s), 1941 (w), 1866 (w), 1801(w), **1671 (s)**,
1600 (vs), 1492 (vs), 1450 (vs), 1360 (s), 1179 (w), 1026 (s), 904 (s), 818 (w),
747 (vs), 683 (vs), 532 (s) cm^{-1} .

(R)-1-Phenethylheptylamin (85)

Ansatz: 1 g (0.87 mmol) Hydrazin-Harz **197**
Durchführung: nach AAV31
Ausbeute: 79 mg (55% bezogen auf 0.65 mmol/g Hydrazin-Harz)
ee-Wert: 82%

(R)-1-*p*-Tolylpentylamin (84)

Ansatz: 1 g (0.87 mmol) Hydrazin-Harz **198**
Durchführung: nach AAV31
Ausbeute: 50 mg (44% bezogen auf 0.65 mmol/g Hydrazin-Harz)
ee-Wert: 79%

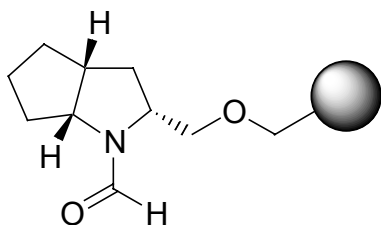
(*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-formyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (138)

Ansatz: 9.40 g (15.98 mmol) Merrifield-Harz
 6.77 g (39.95 mmol) (*all-R*)-2-Formyl-3-hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan
 0.96 g (39.95 mmol) NaH
 160 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV19

Ausbeute: 10.78 g als schwach gelbes Harz

Theor. Beladung: 1.32 mmol/g



Chloranil-Test: türkis (AVV22)

Isatin-Test: leicht blau (AVV23)

IR (KBr):

$\nu = 3450$ (w, br), 3058 (s), 3024 (s), 3023 (s), 2914 (s, br), 1938 (w), 1866 (w), 1803 (w), **1659 (vs)**, 1600 (vs), 1492 (vs), 1451 (vs), 1374 (s), 1087 (s, br), 1018 (s), 904 (s), 817 (s), 755 (vs), 690 (vs), 534 (s) cm^{-1} .

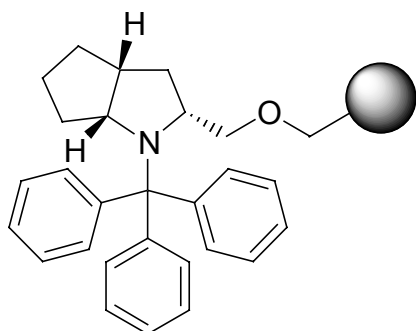
(*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-trityl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (134)

Ansatz: 10 g (11.50 mmol) Merrifield-Harz
 4.61 g (35.70 mmol) (*all-R*)-2-Trityl-3-hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan
 0.86 g (35.70 mmol) NaH
 140 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV19

Ausbeute: 14.3 g als leicht gelbes Harz

Theor. Beladung: 0.80 mmol/g



Chloranil-Test: negativ (AVV22)

Isatin-Test: negativ (AVV23)

IR (KBr):

$\nu = 3440$ (w, br), 3058 (s), 3023 (s), 2910 (s), 1942 (w), 1869 (w), 1797 (w), 1642 (w), 1599 (vs), 1492 (vs), 1446 (vs), 1360 (s), 1313 (w), 1201 (w), 1085 (vs), 1025 (s), 900 (s), 840 (s), 743 (vs), 686 (vs), 833 (s), 532 (s) cm^{-1} .

(all-R)-3-(PS-methoxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan (138)

Ansatz: 12.00 g (9.60 mmol) (all-R)-3-(PS-methoxy)-2-trityl-2-azabicyclo-
[3.3.0]octan

90 mL TFA

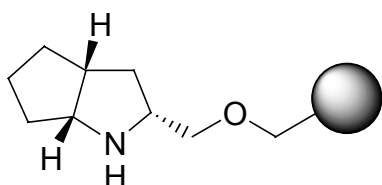
450 mL CH_2Cl_2

180 mL Triethylamin

Durchführung: nach AAV21

Ausbeute: 9.39 g als orangebraunes Harz

Theor. Beladung: 0.99 mmol/g



Chloranil-Test: dunkelblau (AVV22)

Isatin-Test: blau (AVV22)

IR (KBr):

$\nu = 3440$ (w, br), 3057 (s), 3024 (s), 2912 (s), 2847 (s), 1938 (s), 1862 (w), 1797 (w), 1600 (vs), 1492 (vs), 1450 (vs), 1360 (s), 1179 (w), 1093 (s), 1027 (s), 905 (s), 818 (s), 747 (vs), 687 (vs), 533 (s) cm^{-1} .

(*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-nitroso-2-azabicyclo[3.3.0]octan (139)

Ansatz: 9.00 g (8.91 mmol) (*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-azabicyclo-
[3.3.0]octan

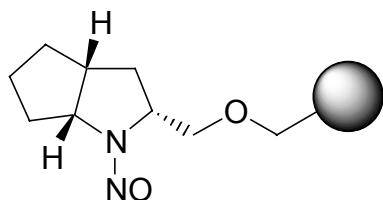
90 mL THF abs.

9.28 mL (90 mmol) *tert.* Butylnitrit

Durchführung: nach AAV 26

Ausbeute: 9.23 g als leuchtend gelbes Harz

Theor. Beladung: 0.96 mmol/g



Chloranil-Test: negativ (AVV22)

Isatin-Test: negativ (AVV23)

IR (KBr):

$\nu = 3440$ (w, br), 3057 (s), 3023 (s), 2911 (s), 2847 (s), 1938 (s), 1873 (w), 1801 (w), **1701 (s)**, 1601 (vs), 1492 (vs), 1451 (vs), 1360 (s), 1302 (w), 1208 (w), 1071 (w), 1027 (s), 905 (w), 840 (s), 747 (vs), 687 (vs), 533 (s) cm^{-1} .

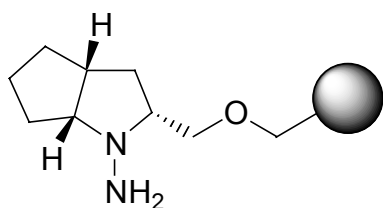
(*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-amino-2-azabicyclo[3.3.0]octan (140)

Ansatz: 8.00 g (7.68 mmol) (*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-nitroso-2-azabicyclo[3.3.0]octan
 80 mL THF abs.
 40 mL (40 mmol) DIBAH-Lösung (1 M in Dichlormethan)

Durchführung: nach AAV27

Ausbeute: 8.58 g als oranges Harz

Theor. Beladung: 0.98 mmol/g



IR (KBr):

$\nu = 3474$ (vs, br), 3057 (s), 3023 (s), 2908 (s), 2840 (s), 1942 (s), 1866 (w), 1801 (w),
 1600 (vs), 1492 (vs), 1451 (vs), 1371 (s), 1181 (w), 1064 (s), 1028 (vs), 901 (w),
 756 (vs), 688 (vs), 533 (s) cm^{-1} .

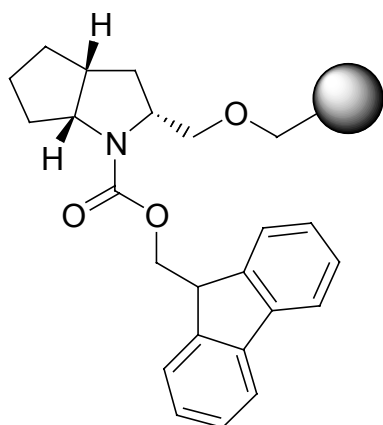
(*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-(N-fluoren-9-ylmethylcarbammat)-2-azabicyclo[3.3.0]-octan (161)

Ansatz: 200 mg (0.2 mmol) Amin-Harz
 0.52 g (2 mmol) Fmoc-Cl
 0.13 mL (0.9 mmol) Triethylamin
 5 mL DMF

Durchführung: nach AAV24

Ausbeute: 224 mg als schwach gelbes Harz

Theor. Beladung: 0.81 mmol/g



Chloranil-Test: negativ (AVV22)

Isatin-Test: negativ (AVV23)

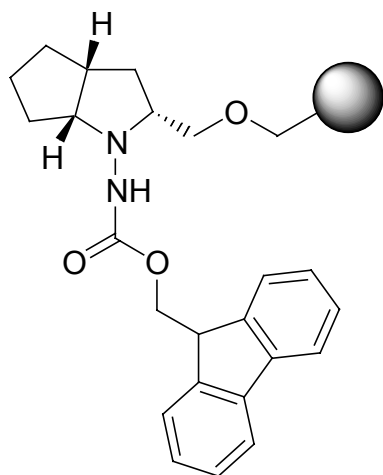
(*all-R*)-3-(PS-methoxy)-2-amino-(*N*-fluoren-9-ylmethylcarbamate)-2-azabicyclo-[3.3.0]octan (162)

Ansatz: 200 mg (0.2 mmol) Hydrazin-Harz
 0.52 g (2 mmol) Fmoc-Cl
 0.13 ml (0.9 mmol) Triethylamin
 5 mL DMF

Durchführung: nach AAV24

Ausbeute: 220 mg als schwach gelbes Harz

Theor. Beladung: 0.80 mmol/g



Chloranil-Test: negativ (AVV19)

Isatin-Test: negativ (AVV20)

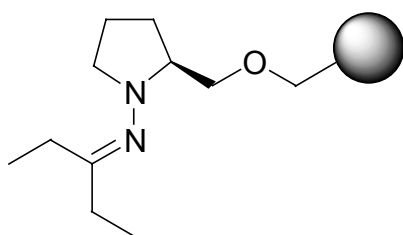
(S)-[2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1yl]-(1-ethylpropyliden)-amin (170)

Ansatz: 10 g (10.20 mmol) (S)-2-(PS-methyloxy)-1-amino-pyrrolidin
 17.57 g (21.61 mL, 204 mmol) Pentan-3-on
 50 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV28

Ausbeute: 9.87 g als gelboranges Harz

Theor. Beladung: 0.98 mmol/g



IR (KBr):

ν = 3439 (s, br), 3025 (s), 3022 (s), 2906 (s), 2847 (s), 1942 (w), 1869 (w), 1802 (w),
1667 (w, br), 1600 (vs), 1511 (w), 1492 (vs), 1450 (vs), 1364 (s), 1299 (s), 1179
 (s), 1067 (w), 1016 (s), 904 (s), 817 (s), 745 (vs), 684 (vs), 530 (s) cm^{-1} .

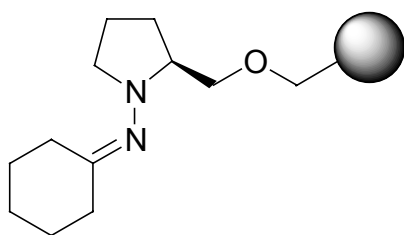
(S)-[2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1yl]-(cyclohexyliden)-amin (171)

Ansatz: 10 g (10.20 mmol) (S)-2-(PS-methyloxy)-1-amino-pyrrolidin
 20.02 g (21.14 mL, 204 mmol) Cyclohexanon
 50 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV28

Ausbeute: 10.94 g als gelboranges Harz

Theor. Beladung: 0.97 mmol/g



IR (KBr):

ν = 3444 (s, br), 3025 (s), 3023 (s), 2918 (s), 2850 (s), 1942 (w), 1866 (w), 1801 (w),
1699 (s, br), 1600 (vs), 1511 (w), 1492 (vs), 1451 (vs), 1356 (s), 1299 (s), 1179
(s), 1016 (s), 905 (s), 817 (s), 748 (vs), 687 (vs), 533 (s) cm^{-1} .

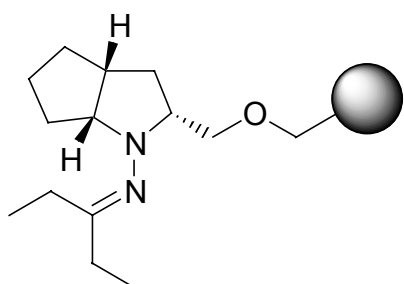
**(all-*R*)-[3-(PS-methoxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(1-ethylpropyliden)-
amin (170)**

Ansatz: 4.23 g (4.15 mmol) Hydrazin-Harz **140**
7.15 g (8.80 mL, 83 mmol) Pentan-3-on
40 mL THF abs

Durchführung: nach AAV28

Ausbeute: 4.39 g als gelboranges Harz

Theor. Beladung: 0.92 mmol/g



IR (KBr):

ν = 3471 (s, br), 3057 (s), 3021 (s), 2920 (s), 1945 (s), 1877 (w), 1801 (w), **1673** (w),
1600 (vs), 1492 (vs), 1437 (vs), 1370 (s), 115 (w), 1070 (s), 1028 (s), 959 (w),
901 (w), 840 (w), 753 (vs), 690 (vs), 530 (s) cm^{-1} .

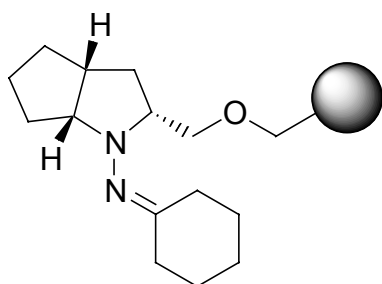
(*all-R*)-[3-(PS-methyloxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(cyclohexyliden)-amin (173)

Ansatz: 4.23 g (4.15 mmol) Hydrazin-Harz **140**
 8.15 g (8.60 mL, 83 mmol) Cyclohexanon
 40 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV28

Ausbeute: 4.43 g als gelboranges Harz

Theor. Beladung: 0.91 mmol/g



IR (KBr):

ν = 3482 (s, br), 3057 (s), 3023 (s), 2913 (s), 2845 (s), 1938 (s), 1869 (w), 1801 (w),
1710 (w), 1601 (vs), 1492 (vs), 1450 (vs), 1371 (s), 1176 (w), 1064 (s), 1028 (s),
 901 (w), 840 (w), 756 (vs), 689 (vs), 530 (s) cm^{-1} .

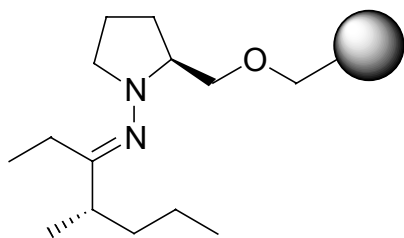
(*S,S*)-[2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(1-ethyl-2-methylpentyliden)-amin (176)

Ansatz: 9.5 g (9.31 mmol) Hydrazon **170**
 46 mL (93.10 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 15.83 g (9.10 mL, 93.10 mmol) Propyliodid
 50 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV29

Ausbeute: 10.08 g als oranges Harz

Theor. Beladung: 0.95 mmol/g



IR (KBr):

ν = 3457 (vs, br), 3023 (s), 2920 (s), 2848 (s), 1942 (s), 1869 (w), 1803 (w), 1601 (vs), 1493 (vs), 1452 (vs), 1379 (s), 1179 (w), 1107 (s), 1027 (s), 905 (w), 842 (w), 748 (vs), 701 (w), 524 (s) cm^{-1} .

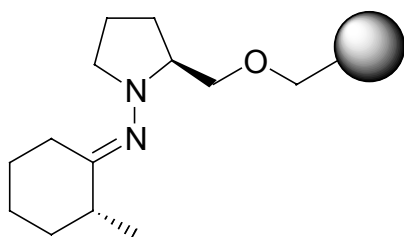
(S,R)-[2-(PS-methoxy)-pyrrolidin-1-yl]-(2-methylcyclohexyliden)-amin (177)

Ansatz: 10 g (9.70 mmol) Hydrazon **171**
 48.5 ml (97 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 13.77 g (6.05 mL, 97 mmol) Methyliodid
 50 mL abs. THF

Durchführung: nach AAV29

Ausbeute: 10.50 g als oranges Harz

Theor. Beladung: 0.96 mmol/g



IR (KBr):

ν = 3445 (vs, br), 3023 (s), 2918 (s), 2840 (s), 1942 (s), 1866 (w), 1800 (w), 1601 (vs), 1493 (vs), 1452 (vs), 1371 (s), 1180 (w), 1154 (w), 1107 (s), 1027 (s), 906 (s), 840 (w), 818 (s), 755 (vs), 686 (vs), 534 (s) cm^{-1} .

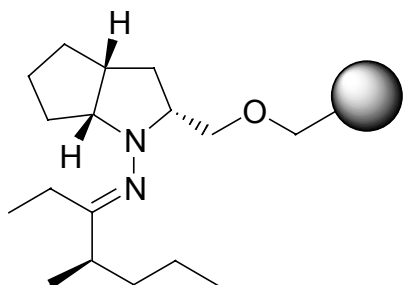
(*all-R*)-[3-(PS-methyloxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(ethyl-2-methylpentyliden)-amin (178)

Ansatz: 3.5 g (3.22 mmol) Hydrazon **172**
 16.10 mL (32.20 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 5.47 g (3.15 mL, 32.20 mmol) Propyliodid
 30 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV29

Ausbeute: 3.52 g als oranges Harz

Theor. Beladung: 0.88 mmol/g



IR (KBr):

$\nu = 3441$ (s, br), 3023 (s), 2905 (s), 2846 (s), 1940 (s), 1869 (w), 1805 (w), 1601 (vs),
 1553 (s), 1493 (vs), 1452 (vs), 1367 (s), 1180 (w), 1071 (s), 1028 (s), 905 (w),
 840 (w), 759 (s), 689 (vs), 533 (s) cm^{-1} .

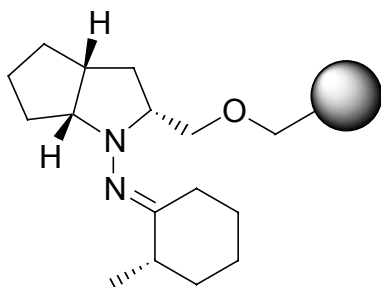
(*R,R,R,S*)-[3-(PS-methyloxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(2-methylcyclohexyliden)-amin (179)

Ansatz: 4 g (3.64 mmol) Hydrazon **173**
 18.20 mL (36.40 mmol) LDA-Lösung (~2M)
 5.17 g (2.27 mL, 36.40 mmol) Methyljodid
 30 mL THF abs.

Durchführung: nach AAV29

Ausbeute: 4.08 g als oranges Harz

Theor. Beladung: 0.89 mmol/g



IR (KBr):

ν = 3521 (vs, br), 3059 (s), 3023 (s), 2908 (s), 2847 (s), 1941 (s), 1873 (w), 1800 (w), 1601 (vs), 1493 (vs), 1452 (vs), 1372 (s), 1180 (w), 1154 (w), 1107 (s), 1028 (s), 906 (s), 841 (w), 818 (w), 758 (s), 6896 (vs), 534 (s) cm^{-1} .

4-Methylheptan-3-on (72)

AVV31 Methode A:

Ansatz: 1 g Hydrazon-Harz **176**

Ausbeute: 65 mg (78% bezogen auf 0.65 mmol/g Hydrazin-Harz)

ee-Wert: 65.4% (S)

Reinheit: 76.3%

Ansatz: 1 g Hydrazon-Harz **178**

Ausbeute: 57 mg (75.4% bezogen auf 0.59 mmol/g Hydrazin-Harz)

ee-Wert: 62.2% (R)

Reinheit: 74.4%

AVV31 Methode B:

Ansatz: 1 g Hydrazon-Harz **176**

Ausbeute: 60 mg (72% bezogen auf 0.65 mmol/g Hydrazin-Harz)

ee-Wert: 73.2% (S)

Reinheit: 51.8%

Ansatz: 1 g Hydrazon-Harz **178**

Ausbeute: 49 mg (64.8% bezogen auf 0.59 mmol/g Hydrazin-Harz)

ee-Wert: : 63.9% (R)

Reinheit: 68.6%

2-Methylcyclohexanon (73)

AVV31 Methode A:

Ansatz: 1 g Hydrazon-Harz **177**

Ausbeute: 48 mg (65.8%)

ee-Wert: 61.4% (*R*)

Reinheit: 69.3%

Ansatz: 1 g Hydrazon-Harz **179**

Ausbeute: 42 mg (62% bezogen auf 0.59 mmol/g Hydrazin-Harz)

ee-Wert: 58.1% (*S*)

Reinheit: 66.9%

AVV31 Methode B:

Ansatz: 1 g Hydrazon-Harz **177**

Ausbeute: 41 mg (56.2% bezogen auf 0.65 mmol/g Hydrazin-Harz)

ee-Wert: 56.3% (*R*)

Reinheit: 70.1%

Ansatz: 1 g Hydrazon-Harz **179**

Ausbeute: 33 mg (52.9% bezogen auf 0.59 mmol/g Hydrazin-Harz)

ee-Wert: 53.4% (*S*)

Reinheit: 64.8%

6 Literaturverzeichnis

- [1] D. Enders, R. W. Hoffmann <Asymmetrische Synthese> *Chem. Unserer Zeit* **1985**, 19, 177-190.
- [2] H. J. Gais, H. Hemmerle <Asymmetrische Synthese mit Enzymen> *Chem. Unserer Zeit* **1990**, 24, 239-248.
- [3] J. Rétey <Stereospezifität von Enzymreaktionen> *Chem. Unserer Zeit* **1979**, 13, 65-77.
- [4] J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reaction*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New York, **1971**.
- [5] E. R. Jarvo, S. J. Miller <Amino acids and peptides as asymmetric organocatalysts> *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481-2495.
- [6] H. Gröger, J. Wilken <The application of *L*-proline as an enzyme mimic and further new asymmetric syntheses using small organic molecules as chiral catalysts> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 529-532.
- [7] B. List <Proline-catalyzed asymmetric reactions> *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590.
- [8] S. Yamada, K. Hiroi, K. Achiwa <Asymmetric Synthesis with Amino Acid .I. Asymmetric Induction in Alkylation of Keto-Enamine> *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4233-4236.
- [9] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert <Neuartige asymmetrische Cyclisierung zu optisch aktiven Steroid-CD-Teilstücken> *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492-493.
- [10] Z. G. Hajos, D. R. Parrish <Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry> *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
- [11] N. Cohen <Asymmetric Induction in 19-Norsteroid Total Synthesis> *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 412-417.
- [12] E. J. Corey, C. J. Helal <Aminoacrylic compounds. Part 31 - Reduction of carbonyl compounds with chiral oxazaborolidine catalysts: A new paradigm for enantioselective catalysis and a powerful new synthetic method> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1987-2012.
- [13] A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders <The SAMP/RAMP-hydrazone methodology in asymmetric synthesis> *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253-2329.

- [14] D. Enders, H. Eichenauer <Asymmetric Synthesis Via Metalated Chiral Hydrazones - Enantioselective Alkylation of Cyclic-Ketones and Aldehydes> *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933-2960.
- [15] D. Enders <Alkylation of Chiral Hydrazones.> in *Asymmetric Synthesis. Stereodifferentiating Reactions, Part B., Vol. 3* (Ed.: J. D. Morrison), AP, New York, **1984**, 275-339.
- [16] D. Enders, H. Eichenauer, U. Baus, H. Schubert, K. A. M. Kremer <Asymmetric Syntheses Via Metalated Chiral Hydrazones - Overall Enantioselective α -Alkylation of Acyclic Ketones> *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1345-1359.
- [17] D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt <(S)-(-)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidine (SAMP) and (R)-(-)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidine (RAMP), Versatile Chiral Auxiliaries> *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173-182.
- [18] D. Enders, U. Reinhold <Diastereo- and enantioselective synthesis of 1,2-amino alcohols and protected α -hydroxy aldehydes from glycol aldehyde hydrazones> *Liebigs Ann.* **1996**, 11-26.
- [19] D. Enders, J. Wiedemann <Diastereo- and enantioselective synthesis of carbocyclic and heterocyclic β -amino acids by tandem aza Michael addition intramolecular cyclization> *Liebigs Ann.* **1997**, 699-706.
- [20] D. Enders, D. Backhaus, J. Runsink <[2,3]-Sigmatropic Wittig Rearrangement of Chiral Allyloxyacetaldehyde Hydrazones in the Diastereoselective and Enantioselective Synthesis of Protected, γ,δ -Unsaturated α -Hydroxyaldehydes and Cyanohydrins> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2098-2100.
- [21] D. Enders, D. Backhaus <Diastereoselective and Enantioselective Synthesis of β -Substituted γ,δ -Unsaturated α -Hydroxy-Ketones Via [2,3]-Wittig Rearrangement of α -Allyloxyketone-Hydrazones> *Synlett* **1995**, 631-633.
- [22] D. Enders, M. Knopp, J. Runsink, G. Raabe <Diastereoselective and Enantioselective Synthesis of Polyfunctional Ketones with Adjacent Quaternary and Tertiary Centers by Asymmetric Carroll Rearrangement> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2278-2280.
- [23] R. B. Merrifield <Solid Phase Peptide Synthesis.1. Synthesis of a Tetrapeptide> *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.

- [24] R. B. Merrifield <Solid-Phase Synthesis (Nobel Lecture)> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 799-810.
- [25] H. M. I. Osborn, T. H. Khan <Recent developments in polymer supported syntheses of oligosaccharides and glycopeptides> *Tetrahedron* **1999**, 55, 1807-1850.
- [26] P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees <Solid-phase organic reactions: A review of the recent literature.> *Tetrahedron* **1996**, 52, 4527-4554.
- [27] P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees <Solid-phase organic reactions II: A review of the literature Nov 95-Nov 96.> *Tetrahedron* **1997**, 53, 5643-5678.
- [28] S. Booth, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees <Solid-phase organic reactions III: A review of the literature Nov 96-Dec 97.> *Tetrahedron* **1998**, 54, 15385-15443.
- [29] L. A. Thompson, J. A. Ellman <Synthesis and applications of small molecule libraries.> *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555-600.
- [30] L. A. Wessjohann <Synthesis of natural-product-based compound libraries> *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 303-309.
- [31] P. Arya, M. G. Baek <Natural-product-like chiral derivatives by solid-phase synthesis> *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 292-301.
- [32] D. G. Hall, S. Manku, F. Wang <Solution- and solid-phase strategies for the design, synthesis, and screening of libraries based on natural product templates: A comprehensive survey> *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 125-150.
- [33] P. M. St. Hilaire, M. Meldal <Glycopeptide and oligosaccharide libraries.> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1163-1179.
- [34] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel <Combinatorial synthesis of small organic molecules.> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2289-2337.
- [35] J. S. Früchtel, G. Jung <Organic chemistry on solid supports.> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17-42.
- [36] S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma <Functionalised polymers: Recent developments and new applications in synthetic organic chemistry> *Synthesis* **1997**, 1217-1239.

- [37] A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg <Functionalized polymers - Emerging versatile tools for solution-phase chemistry and automated parallel synthesis.> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 650-679.
- [38] G. Bhalay, A. Dunstan, A. Glen <Supported Reagents: Opportunities and Limitations> *Synlett* **2000**, 1846-1859.
- [39] D. H. Drewry, D. M. Coe, S. Poon <Solid-supported reagents in organic synthesis> *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 97-148.
- [40] B. Clapham, T. S. Reger, K. D. Janda <Polymer-supported catalysis in synthetic organic chemistry.> *Tetrahedron* **2001**, 57, 4637-4662.
- [41] Y. R. de Miguel, E. Brule, R. G. Margue <Supported catalysts and their applications in synthetic organic chemistry.> *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3085-3094.
- [42] C. Watson <Polymer-supported synthesis of non-oligomeric natural products> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1903-1908.
- [43] L. A. Thompson <Recent applications of polymer-supported reagents and scavengers in combinatorial, parallel, or multistep synthesis> *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 324-337.
- [44] S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor <Multi-step organic synthesis using solid-supported reagents and scavengers: a new paradigm in chemical library generation.> *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815-4195.
- [45] A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg <The "resin-capture-release" hybrid technique: A merger between solid- and solution-phase synthesis> *Chem.-Eur. J.* **2000**, 6, 4445-4450.
- [46] A. Endres, G. Maas <Die fluorige Phase: Organische Chemie mit hochfluorierten Reagenzien und Lösungsmitteln> *Chem. Unserer Zeit* **2000**, 34, 382-393.
- [47] D. P. Curran <Trennungsstrategien in der organischen Synthese: von der Planung zur Praxis> *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1230-1255.
- [48] D. P. Curran <Parallel Synthesis with Fluorous Reagents and Reactants> *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 432-438.
- [49] K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis <Chemical biology of epothilones.> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2015-2045.

- [50] A. J. Zhang, K. Burgess <Total syntheses of vancomycin.> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 634-636.
- [51] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, F. J. Nareshkumar, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando <Totalsynthese von Vancomycin> *Angew. Chem.* **1999**, 111, 253-257.
- [52] G. M. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snader <Natural products in drug discovery and development> *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 52-60.
- [53] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran <The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century.> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 45-122.
- [54] C. Schmuck <Peptiden auf den Leib geschneidert: Von der molekularen Erkennung zum Design neuer Wirkstoffe> *Chem. Unserer Zeit* **2001**, 35, 356-366.
- [55] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann <From protein domains to drug candidates - Natural products as guiding principles in the design and synthesis of compound libraries> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 2879-2890.
- [56] P. Beroza, M. J. Suto <Designing chiral libraries for drug discovery> *Drug Discov. Today* **2000**, 5, 364-372.
- [57] N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele <Combinatorial Synthesis - the Design of Compound Libraries and Their Application to Drug Discovery> *Tetrahedron* **1995**, 51, 8135-8173.
- [58] N. K. Terrett, *Kombinatorische Chemie*, Springer, Berlin, **2000**.
- [59] K. Frobel, T. Kramer <Kombinatorische Synthese> *Chem. Unserer Zeit* **1996**, 30, 270-285.
- [60] A. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo <General-Method for Rapid Synthesis of Multicomponent Peptide Mixtures> *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1991**, 37, 487-493.
- [61] K. S. Lam, M. Lebl, V. Krchnak <The "one-bead-one-compound" combinatorial library method> *Chem. Rev.* **1997**, 97, 411-448.
- [62] E. Erb, K. D. Janda, S. Brenner <Recursive Deconvolution of Combinatorial Chemical Libraries> *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, 91, 11422-11426.
- [63] S. M. Freier, D. A. M. Konings, J. R. Wyatt, D. J. Ecker <Deconvolution of Combinatorial Libraries for Drug Discovery - a Model System> *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 344-352.

- [64] C. Barnes, S. Balasubramanian <Recent developments in the encoding and deconvolution of combinatorial libraries> *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 346-350.
- [65] A. Kassarian, V. Schellenberger, C. W. Turck <Screening of Synthetic Peptide Libraries with Radiolabeled Acceptor Molecules> *Pept. Res.* **1993**, 6, 129-133.
- [66] X. Y. Xiao, R. S. Li, H. Zhuang, B. Ewing, K. Karunaratne, J. Lillig, R. Brown, K. C. Nicolaou <Solid-phase combinatorial synthesis using MicroKan reactors, Rf tagging, and directed sorting> *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, 71, 44-50.
- [67] S. Brenner, R. A. Lerner <Encoded Combinatorial Chemistry> *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, 89, 5381-5383.
- [68] K. D. Janda <Tagged Versus Untagged Libraries - Methods For the Generation and Screening of Combinatorial Chemical Libraries> *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, 91, 10779-10785.
- [69] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn <Solid phase synthesis of complex natural products and libraries thereof> *Biopolymers* **2001**, 60, 171-193.
- [70] A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten <The current status of heterocyclic combinatorial libraries> *Chem. Rev.* **1997**, 97, 449-472.
- [71] M. J. Farrall, J. M. J. Fréchet <Bromination and Lithiation: Two Important Steps in the Functionalization of Polystyrene Resins> *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3877-3882.
- [72] C. C. Leznoff <The Use of Insoluble Polymer Supports in General Organic Synthesis.> *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 327-333.
- [73] P. M. Worster, C. R. McArthur, C. C. Leznoff <Asymmetrische Synthese von 2-Alkylcyclohexanonen an festen Trägern> *Angew. Chem.* **1979**, 91, 255.
- [74] C. R. McArthur, P. M. Wörster, J.-L. Jiang, C. C. Leznoff <Polymer supported enantioselective reactions. II. α -Methylation of cyclohexanone> *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 1836-1841.
- [75] B. A. Lorschach, M. J. Kurth <Carbon-carbon bond forming solid-phase reactions.> *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1549-1581.
- [76] R. E. Sammelson, M. J. Kurth <Carbon-carbon bond forming solid-phase reactions. Part II.> *Chem. Rev.* **2001**, 101, 137-202.
- [77] R. G. Franzén <Utilization of Grignard reagents in solid-phase synthesis: A review of the literature> *Tetrahedron* **2000**, 56, 685-691.

- [78] S. Bräse, J. H. Kirchhoff, J. Köbberling <Palladium-catalysed reactions in solid phase organic synthesis> *Tetrahedron* **2003**, 59, 885-939.
- [79] A. R. Colwell, L. R. Duckwall, R. Brooks, S. P. McManus <Synthesis of Carboxylic Acids and Esters Using Polymer-Bound Oxazolines> *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3097-3102.
- [80] A. I. Meyers <Asymmetric Carbon-Carbon Bond Formation from Chiral Oxazolines> *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 375-381.
- [81] S. M. Allin, S. J. Shuttleworth <The preparation and first application of a polymer-supported "Evans" oxazolidinone> *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8023-8026.
- [82] K. Burgess, D. Lim <Resin type can have important effects on solid phase asymmetric alkylation reactions> *Chem. Commun.* **1997**, 785-786.
- [83] C. W. Phoon, C. Abell <Solid phase aldol and conjugate addition reactions using Evans' oxazolidinone chiral auxiliary> *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2655-2658.
- [84] A. V. Purandare, S. Natarajan <Synthesis of chiral α -substituted β -hydroxy acid derivatives on solid support> *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8777-8780.
- [85] G. Faita, A. Paio, P. Quadrelli, F. Rancati, P. Seneci <(4S)-p-Hydroxybenzyl-1,3-oxazolidin-2-one as a solid-supported chiral auxiliary in asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions> *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1265-1269.
- [86] G. Faita, A. Paio, P. Quadrelli, F. Rancati, P. Seneci <Solid supported chiral auxiliaries in asymmetric synthesis. Part 2: Catalysis of 1,3-dipolar cycloadditions by Mg(II) cation> *Tetrahedron* **2001**, 57, 8313-8322.
- [87] J. D. Winkler, W. McCoull <Diels-Alder reaction on solid supports using polymer-bound oxazolidinones> *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4935-4936.
- [88] G. Desimoni, G. Faita, A. Galbiati, D. Pasini, P. Quadrelli, F. Rancati <A soluble polymer-bound Evans' chiral auxiliary: synthesis, characterization and use in cycloaddition reactions> *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 333-337.
- [89] M. Reggelin, V. Brenig <Towards polyketide libraries: Iterative, asymmetric aldol reactions on a solid support> *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6851-6852.
- [90] M. Reggelin, V. Brenig, R. Welcker <Towards polyketide libraries - II: Synthesis of chiral racemic di- and triketides on a solid support> *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4801-4804.

- [91] M. Reggelin, V. Brenig, C. Zur <Asymmetric aldol reactions on a soluble polymeric support> *Org. Lett.* **2000**, 2, 531-533.
- [92] H. S. Moon, N. E. Schore, M. J. Kurth <A Polymer-Supported Chiral Auxiliary Applied to the Iodolactonization Reaction - Preparation of γ -Butyrolactones> *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6088-6089.
- [93] H. Moon, N. E. Schore, M. J. Kurth <A Polymer-Supported C-2-Symmetrical Chiral Auxiliary - Preparation of Non-Racemic 3,5-Disubstituted- γ -Butyrolactones> *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8915-8918.
- [94] J. Hachtel, H. J. Gais <A method for the conversion of sulfoximines to sulfones: Application to polymer-bound sulfoximines and to the synthesis of chiral sulfones> *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1457-1465.
- [95] M. D. Price, J. K. Sui, M. J. Kurth, N. E. Schore <Oxazaborolidines as Functional Monomers: Ketone Reduction Using Polymer-Supported Corey, Bakshi and Shibata Catalysts> *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8086-8089.
- [96] M. Felder, G. Giffels, C. Wandrey <A polymer-enlarged homogeneously soluble oxazaborolidine catalyst for the asymmetric reduction of ketones by borane> *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1975-1977.
- [97] C. Franot, G. B. Stone, P. Engeli, C. Spondlin, E. Waldvogel <A Polymer-Bound Oxazaborolidine Catalyst - Enantioselective Borane Reductions of Ketones> *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2755-2766.
- [98] J. W. Labadie <Polymeric supports for solid phase synthesis> *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 346-352.
- [99] F. Z. Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [100] I. Sucholeiki <New developments in solid phase synthesis supports> *Mol. Divers.* **1999**, 4, 25-30.
- [101] D. C. Sherrington <Preparation, structure and morphology of polymer supports.> *Chem. Commun.* **1998**, 2275-2286.
- [102] A. Pickup, F. D. Blum, W. T. Ford, M. Periyasamy <Transport of Small Molecules in Swollen Polymer Beads> *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3987-3990.
- [103] T. Groth, M. Grotli, M. Meldal <Diffusion of reagents in macrobeads> *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 461-468.

- [104] W. B. Li, B. Yan <A direct comparison of the mixing efficiency in solid-phase organic synthesis by single bead IR and fluorescence spectroscopy> *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6485-6488.
- [105] S. L. Regen <Influence of Solvent on the Mobility of Molecules Covalently Bound to Polystyrene Matrices> *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5275-5276.
- [106] V. K. Sarin, S. B. H. Kent, R. B. Merrifield <Properties of Swollen Polymer Networks. Solvation and Swelling of Peptide-Containing Resins in Solid-Phase Peptide Synthesis> *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5463-5470.
- [107] S. L. Regen, L. Dulak <Solid Phase Cosolvents> *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 623-625.
- [108] E. Bayer <Towards the Chemical Synthesis of Proteins> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 113-129.
- [109] W. B. Li, B. Yan <Effects of polymer supports on the kinetics of solid-phase organic reactions: A comparison of polystyrene- and Tentagel- based resins> *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4092-4097.
- [110] W. Li, X. Xiao, A. W. Czarnik <Kinetic Comparison of Amide Formation on Various Cross-Linked Polystyrene Resins> *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 127-129.
- [111] M. Renil, M. Meldal <POEPOP and POEPS: Inert polyethylene glycol crosslinked polymeric supports for solid synthesis> *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6185-6188.
- [112] J. Rademann, M. Grotli, M. Meldal, K. Bock <SPOCC: A resin for solid-phase organic chemistry and enzymatic reactions on solid phase> *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5459-5466.
- [113] M. Grotli, C. H. Gotfredsen, J. Rademann, J. Buchardt, A. J. Clark, J. O. Duus, M. Meldal <Physical properties of poly(ethylene glycol) (PEG)-based resins for combinatorial solid phase organic chemistry: A comparison of PEG-cross-linked and PEG-grafted resins> *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 108-119.
- [114] D. J. Gravert, K. D. Janda <Organic synthesis on soluble polymer supports: Liquid-phase methodologies.> *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489-509.
- [115] P. H. Toy, K. D. Janda <Soluble polymer-supported organic synthesis> *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 546-554.
- [116] D. E. Bergbreiter, T. Kimmel, J. W. Caraway <Modification of Substrate Reactivity Using Soluble Polymeric Supports> *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4757-4760.

- [117] M. Narita <Liquid Phase Synthesis by the Fragment Condensation on Soluble Polymer Supports. I. Efficient Coupling and Relative Reactivity of a Peptide Fragment with Various Coupling Reagents> *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1477-1480.
- [118] K. J. Lee, A. Angulo, P. Ghazal, K. D. Janda <Soluble-polymer supported synthesis of a prostanoid library: Identification of antiviral activity> *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1859-1862.
- [119] R. Manzotti, S. Y. Tang, K. D. Janda <Improved synthesis of prostanoids on a non-cross-linked polystyrene soluble support> *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7885-7892.
- [120] E. J. Enholm, M. E. Gallagher, K. M. Moran, J. S. Lombardi, J. P. Schulte <An allylstannane reagent on non-cross-linked polystyrene support> *Org. Lett.* **1999**, *1*, 689-691.
- [121] E. J. Enholm, J. P. Schulte <Convenient catalytic free radical reductions of alkyl halides using an organotin reagent on non-cross-linked polystyrene support> *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1275-1277.
- [122] M. Lebl <Solid-phase synthesis on planar supports> *Biopolymers* **1998**, *47*, 397-404.
- [123] N. J. Wells, A. Basso, M. Bradley <Solid-phase dendrimer synthesis> *Biopolymers* **1998**, *47*, 381-396.
- [124] D. E. Bergbreiter <Alternative polymer supports for organic chemistry> *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 439-450.
- [125] A. J. Mendonca, X. Y. Xiao <Optimization of solid supports for combinatorial chemical synthesis> *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 451-462.
- [126] P. H. Toy, K. D. Janda <New supports for solid-phase organic synthesis: development of polystyrene resins containing tetrahydrofuran derived cross-linkers> *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6329-6332.
- [127] N. A. Boyle, K. D. Janda <Formats for combinatorial synthesis: solid-phase, liquid-phase and surface> *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 339-346.
- [128] Z. R. Yu, M. Bradley <Solid supports for combinatorial chemistry> *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 347-352.
- [129] J. T. Sparrow <An Improved Polystyrene Support for Solid Phase Peptide Synthesis> *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1350-1353.

- [130] I. W. James <Linkers for solid phase organic synthesis> *Tetrahedron* **1999**, 55, 4855-4946.
- [131] S. Bräse, S. Dahmen <Traceless linkers - Only disappearing links in solid-phase organic synthesis?> *Chem.-Eur. J.* **2000**, 6, 1899-1905.
- [132] P. Blaney, V. Grigg, V. Sridharan <Traceless Solid-Phase Organic Synthesis> *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2607-2634.
- [133] F. Zaragoza <New sulfur- and selenium-based traceless linkers - More than just linkers?> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2077-2081.
- [134] S. Bräse, D. Enders, J. Kobberling, F. Avemaria <A surprising solid-phase effect: Development of a recyclable "traceless" linker system for reactions on solid support> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 3413-3415.
- [135] S. Bräse, J. Kobberling, D. Enders, R. Lazny, M. F. Wang, S. Brandtner <Triazenes as robust and simple linkers for amines in solid-phase organic synthesis> *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2105-2108.
- [136] S. Dahmen, S. Bräse <The first stable diazonium ion on solid support- investigations on stability and usage as linker and scavenger in solid-phase organic synthesis> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3681-3683.
- [137] J. C. Nelson, J. K. Young, J. S. Moore <Solid-phase synthesis of phenylacetylene oligomers utilizing a novel 3-propyl-3-(benzyl-supported) triazene linkage> *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8160-8168.
- [138] U. Grether, H. Waldmann <An enzyme-labile safety catch linker for synthesis on a soluble polymeric support> *Chem.-Eur. J.* **2001**, 7, 959-971.
- [139] B. J. Backes, J. A. Ellman <Solid support linker strategies> *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, 1, 86-93.
- [140] F. Guillier, D. Orain, M. Bradley <Linkers and cleavage strategies in solid-phase organic synthesis and combinatorial chemistry.> *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2091-2157.
- [141] M. A. Gallop, W. L. Fitch <New methods for analyzing compounds on polymeric supports> *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, 1, 94-100.
- [142] M. Irving, J. Cournoyer, R. S. Li, C. Santos, B. Yan <Qualitative and quantitative analyses of resin-bound organic compounds> *Comb. Chem. High Throughput Screen* **2001**, 4, 353-362.
- [143] B. Yan <Monitoring the Progress and the Yield of Solid-Phase Organic Reactions Directly on Resin Supports> *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 621-630.

- [144] B. J. Egner, M. Bradley <Analytical techniques for solid-phase organic and combinatorial synthesis> *Drug Discov. Today* **1997**, 2, 102-109.
- [145] J. M. Rosenfeld <Solid-phase analytical derivatization: enhancement of sensitivity and selectivity of analysis> *J. Chromatogr. A* **1999**, 843, 19-27.
- [146] A. M. Madder, N. Farcy, N. G. C. Hosten, H. De Muynck, P. J. De Clercq, J. Barry, A. P. Davis <A Novel Sensitive Colorimetric Assay for Visual Detection of Solid-Phase Bound Amines> *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2787-2791.
- [147] B. Yan, W. Li <Rapid Fluorescence Determination of the Absolute Amount of Aldehyde and Ketone Groups on Resin Supports> *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9354-9357.
- [148] J. Vázquez, F. Albericio <A useful and sensitive color test to monitor aldehydes on solid-phase> *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6691-6693.
- [149] J. J. Cournoyer, T. Kshirsagar, P. P. Fantauzzi, G. M. Figliozzi, T. Makdessian, B. Yan <Color Test for the Detection of Resin-Bound Aldehyde in Solid-Phase Combinatorial Synthesis> *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 120-124.
- [150] O. Kuisle, M. Lolo, E. Quinoa, R. Riguera <Monitoring the solid-phase synthesis of depsides and depsipeptides. A color test for hydroxyl groups linked to a resin> *Tetrahedron* **1999**, 55, 14807-14812.
- [151] M. E. Attardi, A. Falchi, M. Taddei <A sensitive visual test for detection of OH groups on resin> *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7395-7399.
- [152] B. A. Burkett, R. C. D. Brown, M. M. Meloni <A simple colorimetric test for the detection of polymer- supported tertiary alcohols> *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5773-5775.
- [153] B. Yan, L. Liu, C. A. Astor, Q. Tang <Determination of the Absolute Amount of Resin-Bound Hydroxyl or Carboxyl Groups for the Optimization of Solid-Phase Combinatorial and Parallel Organic Synthesis> *Analytical Chemistry* **1999**, 71, 4564-4571.
- [154] M. E. Attardi, G. Porcu, M. Taddei <Malachite green, a valuable reagent to monitor the presence of free COOH on the solid-phase> *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7391-7394.
- [155] H. U. Gremlich <The use of optical spectroscopy in combinatorial chemistry> *Biotechnol. Bioeng.* **1998/1999**, 61, 179-187.
- [156] Y. R. de Miguel, A. S. Shearer <Infrared spectroscopy in solid-phase synthesis> *Biotechnol. Bioeng.* **2000/2001**, 71, 119-129.

- [157] M. J. Shapiro, J. S. Gounarides <NMR methods utilized in combinatorial chemistry research> *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, 35, 153-200.
- [158] M. J. Shapiro, J. S. Gounarides <High resolution MAS-NMR in combinatorial chemistry> *Biotechnol. Bioeng.* **2000/2001**, 71, 130-148.
- [159] P. A. Keifer <High-resolution NMR techniques for solid-phase synthesis and combinatorial chemistry> *Drug Discov. Today* **1997**, 2, 468-478.
- [160] F. Lorge, A. Wagner, C. Mioskowski <Improved procedure for routine C-13 NMR analysis of Merrifield resin bound molecules> *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 25-27.
- [161] R. Hany, D. Rentsch, B. Dhanapal, D. Obrecht <Quantitative determination of resin loading in solid-phase organic synthesis using ^{13}C MAS NMR> *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 85-89.
- [162] T. Weber, J. P. Edwards, S. E. Denmark <Modified proline auxiliaries for selective addition of organocerium reagents to hydrazones> *Synlett* **1989**, 20-22.
- [163] L. A. G. M. Van den Broek, P. A. T. W. Porskamp, R. C. Haltiwanger, B. Zwanenburg <Asymmetric Diels-Alder reactions with sulfines derived from proline> *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1691-1695.
- [164] H. Suzuki, S. Aoyagi, C. Kibayashi <Asymmetric Total Synthesis of (R)-(-)-Cryptopleurine and (R)-(-)-Julandine via Highly Enantioselective Amidoalkylations with N-Acylhydrazonium Salts> *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6114-6122.
- [165] V. Teetz, R. Geiger, H. Gaul <Synthesis of unnatural amino acids: (S,S,S)-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid> *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4479-4482.
- [166] V. Teetz, R. Geiger, R. Henning, H. Urbach <Synthesis of a highly active angiotensin converting enzyme inhibitor: 2-[N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (Hoe 498)> *Arzneimittel-Forschung* **1984**, 34, 1399-1401.
- [167] J. Martens, S. Luebben <(1S,3S,5S)-2-Amino-3-methoxymethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan: SAMBO, ein neuer chiraler Hilfsstoff> *Lieb. Ann.* **1990**, 949-952.

- [168] D. Enders, R. Maaßen, J. Runsink <First asymmetric nucleophilic displacement reactions on chiral α -substituted aldehyde hydrazones> *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2155-2180.
- [169] D. Enders, S. F. Müller, G. Raabe, J. Runsink <Asymmetric synthesis of α -substituted β -amino sulfones by aza-Michael addition to alkenyl sulfones and subsequent α -alkylation> *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 879-892.
- [170] S. E. Denmark, T. Weber, D. W. Piotrowski <Organocerium Additions to SAMP-Hydrazones - General-Synthesis of Chiral Amines> *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2224-2225.
- [171] H. Ahlbrecht, E. O. Düber, D. Enders, H. Eichenauer, P. Weuster <NMR-spektroskopische Untersuchungen an deprotonierten Iminen und Hydrazonen> *Tetrahedron Lett.* **1978**, 39, 3691-3694.
- [172] D. Enders, T. Hundertmark, R. Lazny <Mild, racemization free cleavage of ketone SAMP-hydrazones with oxalic acid - Recycling of the chiral auxiliary> *Synlett* **1998**, 721-722.
- [173] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, Thieme, Stuttgart, **1991**.
- [174] D. Enders, U. Reinhold <Asymmetric synthesis of amines by nucleophilic 1,2-addition of organometallic reagents to the CN-double bond.> *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895-1946.
- [175] R. Bloch <Additions of organometallic reagents to C=N bonds: Reactivity and selectivity.> *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407-1438.
- [176] H. Takahashi, K. Tomita, H. Otomasu <Asymmetric Synthesis of (*R*)- α -Phenylalkylamines Via Alkylation of Chiral Hydrazones by Grignard-Reagents> *Chem. Commun.* **1979**, 668-669.
- [177] H. Takahashi, K. Tomita, H. Noguchi <Asymmetric-Synthesis by Using the Chirality of α -Ephedrine. 2. Synthesis of (*R*)- α -Phenylethylamine> *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3387-3391.
- [178] H. Takahashi, H. Inagaki <Asymmetric-Synthesis by Using the Chirality of *L*-Ephedrine. 3. Reaction of *N*-(Arylmethylideneamino)Ephedrine with Benzylmagnesium Chloride and Phenyllithium> *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 922-926.

- [179] H. Takahashi, Y. Suzuki <Alkylation of a Chiral Hydrazone by Means of Asymmetric Addition of Grignard-Reagents to the Carbon-Nitrogen Double-Bond> *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4295-4299.
- [180] P. Bataille, M. Paterne, E. Brown <Further enantioselective syntheses of α -arylalkanamines via intermediate addition of Grignard reagents to a chiral hydrazone derived from (*R*)-(-)-2-aminobutan-1-ol> *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1579-1588.
- [181] S. E. Denmark, O. Nicaise, J. P. Edwards <Lithium-Ammonia Cleavage of the N-N Bond in *N*-(Methoxycarbonyl)-Acetylhydrazines and *N*-Acetylhydrazines> *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6219-6223.
- [182] S. E. Denmark, O. Nicaise <Organocerium additions to chiral α,α -dialkoxy hydrazones: Asymmetric synthesis of *N*-protected α -amino acetals and α -amino aldehyds> *Synlett* **1993**, 359-361.
- [183] D. Enders, M. Klatt, R. Funk <Enantioselective Synthesis of Protected β -Amino Acetals and β -Amino Acids by 1,2-Addition of R_m $CeCl_3$ to 3,3-Ethylenedioxypropanal-SAMP-Hydrazone> *Synlett* **1993**, 226-228.
- [184] D. Enders, C. Nubling, H. Schubert <Asymmetric synthesis of primary amines by nucleophilic addition of alkyl lithium compounds to aldehyde SAMP/RAMP hydrazones> *Liebigs Ann.* **1997**, 1089-1100.
- [185] A. Alexakis, N. Lensen, P. Mangeney <Ultrasound-Assisted Cleavage of N-N Bonds in Hydrazines by Raney-Nickel> *Synlett* **1991**, 625-626.
- [186] K. Funabiki, M. Nagamori, M. Matsui, D. Enders <Asymmetric synthesis of both enantiomers of α -trifluoromethyl substituted homoallylamine> *Synthesis* **2002**, 2585-2588.
- [187] D. Parker < 1H - and 2H -Nuclear Magnetic-Resonance Determination of the Enantiomeric Purity and Absolute-Configuration of α -Deuteriated Primary Carboxylic-Acids, Alcohols, and Amines> *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 83-88.
- [188] Z. Hamersak, A. Selestrin, A. Lesac, V. Sunjic <Conformational study of α -arylethylamides of (-)-camphanic acid> *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1891-1897.
- [189] FlukaChimika, *Silylating Agents*, **1995**.

- [190] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*. 3rd ed., John Wiley & Sons, New York, **1999**.
- [191] A. Kalivretenos, J. K. Stille, L. S. Hegedus <Synthesis of β -Resorcylic Macrolides Via Organopalladium Chemistry - Application to the Total Synthesis of (S)-Zearalenone> *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2883-2894.
- [192] D. Castet-Caillabet, Y. Ramondenc, G. Plé, L. Duhamel <An expeditious synthesis of ostopanic acid, a plant anticancer agent> *Tetrahedron* **1999**, 55, 7583-7588.
- [193] K. M. Surehan, M. S. Shashidhar, A. J. Varma <Neutral complexing agents with a cyclitol core. Effects of the relative orientation of the sidearms and endgroups on the cation binding ability of *myo*-inositol based podands> *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 27, 2298-2302.
- [194] M. Bessodes, D. Komiotis, K. Antonakis <Rapid and Selective Detritylation of Primary Alcohols Using Formic-Acid> *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 579-580.
- [195] D. P. Sebesta, S. S. Orourke, W. A. Pieken <Facile preparation of perfluoro-*tert*-butyl ethers by the Mitsunobu reaction> *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 361-362.
- [196] C. Agami, F. Couty <The reactivity of the *N*-Boc protecting group: an underrated feature> *Tetrahedron* **2002**, 58, 2701-2724.
- [197] T. P. Curran, M. P. Pollastri, S. M. Abelleira, R. J. Messier, T. A. McCollum, C. G. Rowe <Loss of the *tert*.-Butyloxycarbonyl (Boc) Protecting Group Under Basic Conditions> *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5409-5412.
- [198] L. E. Canne, R. L. Winston, B. H. Kent <Synthesis of a Versatile Purification Handle for Use with Boc Chemistry Solid Phase Peptide Synthesis> *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3361-3364.
- [199] M. A. Casadei, F. M. Moracci, G. Zappia, A. Inesi, L. Rossi <Electrogenerated superoxide-activated carbon dioxide. A new mild and safe approach to organic carbamates> *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6754-6759.
- [200] V. G. Beylin, O. P. Goel <A convenient synthesis of *tert*-butyl *N*-(2-bromoethyl)carbamate> *Org. Prep. Proced. Int.* **1987**, 19, 78-80.
- [201] A. J. Brouwer, S. J. E. Mulders, R. M. J. Liskamp <Convergent synthesis and diversity of amino acid based dendrimers> *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1903-1915.
- [202] P. S. Bailey <The reactions of ozone with organic compounds> *Chem. Rev.* **1958**, 58, 925-1010.

- [203] C. F. Lane <Organic Synthesis Using Borane-Methyl-Sulfide. The Hydroboration-Oxidation of Alkenes> *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1437-1438.
- [204] M. Dubber, T. K. Lindhorst <Synthesis of Carbohydrate-Centered Oligosaccharide Mimetics Equipped with a Funktionalized Tether> *J. Org. Chem.* **1990**, *65*, 5275-5281.
- [205] Y. Yamamoto, M. Kiriata, I. Ichimoto, H. Ueda <Asymmetric Synthesis of α -Methylglutamic Acid and α -Methylornithine by a Chiral Isocyano Amide Reagent> *Agric. Biol. Chem* **1985**, *49*, 1761-1765.
- [206] D. Orain, J. Ellard, M. Bradley <Protecting Groups in Solid-Phase Organic Synthesis> *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 1-16.
- [207] M. Schelhaas, H. Waldmann <Protecting group strategies in organic synthesis.> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056-2083.
- [208] F. Albericio <Orthogonal Protecting Groups for N^α -Amino and C-Terminal Carboxyl Functions in Solid-Phase Peptide Synthesis> *Biopolymers* **2000**, *55*, 123-139.
- [209] D. Braghiroli, R. Avallone, M. DiBella <Asymmetric synthesis of (*R*)- and (*S*)-2-pyrrolidinemethanesulfonic acid> *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2209-2213.
- [210] M. G. B. Drew, S. Gorsuch, J. Mann, S. Yoshida <Novel peptide isosteres that were designed to inhibit the binding of the HIV surface glycoprotein (gp120) to the T cell surface glycoprotein CD4> *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1627-1636.
- [211] K. Barlos, D. Papaioannou, D. Theodoropoulos <Efficient "one-pot" synthesis of *N*-tritylamino acids> *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1324-1326.
- [212] C. E. Lee, E. K. Kick, J. A. Ellman <General solid-phase synthesis approach to prepare mechanism-based aspartyl protease inhibitor libraries. Identification of potent cathepsin D inhibitors> *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9735-9747.
- [213] S. Hanessian, F. Xie <Exploring functional and molecular diversity with polymer-bound *p*-alkoxybenzyl ethers - Scope and applications of preparatively useful organic reactions> *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 737-740.
- [214] Y. D. Gong, S. Najdi, M. M. Olmstead, M. J. Kurth <Solid-phase synthesis: Intramolecular azomethine ylide cycloaddition (-> proline) and carbanilide cyclization (-> hydantoin) reactions> *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3081-3086.

- [215] H. Ishii, Y. Murakami, T. Ishikawa <Abnormal Fischer Indolization and Its Related Compounds. XXII. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2-Chloro- and 2,6 Dichlorophenyl)methylhydrazones> *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 597-604.
- [216] I. Hughes <Application of polymer-bound phosphonium salts as traceless supports for solid phase synthesis> *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7595-7598.
- [217] R. A. Scheuermann, D. Tumelty <The reduction of aromatic nitro groups on solid supports using sodium hydrosulfite ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)> *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6531-6535.
- [218] C. L. Bird, A. T. Kuhn <Electrochemistry of the viologens> *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 49-82.
- [219] K. K. Park, C. H. Oh, W. K. Joung <Sodium Dithionite Reduction of Nitroarenes Using Viologen as an Electron Phase-Transfer Catalyst> *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7445-7446.
- [220] E. Kaiser, C. D. Bossinger, R. L. Colescott, D. B. Olsen <Color test for terminal prolyl residues in the solid-phase synthesis of peptides> *Anal. Chim. Acta* **1980**, *118*, 149-151.
- [221] A. Shah, S. S. Rahman, V. de Biasi, P. Camilleri <Developement of Colorimetric Method for the Detection of Amines Bound to Solid Support> *Anal. Commun.* **1997**, *34*, 325-328.
- [222] NovaBiochem, *Catalog and Peptide Synthesis Handbook 2002/03*, **2002**.
- [223] T. Vojkovsky <Detection of Secondary Amines on Solid Phase> *Pept. Res.* **1995**, *8*, 236-237.
- [224] L. A. Carpino, G. Y. Han <The 9-Fluorenylmethoxycarbonyl Amino-Protecting Group> *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404-3409.
- [225] L. A. Carpino <The 9-Fluorenylmethoxycarbonyl Family of Base-Sensitive Amino-Protecting Groups> *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 401-407.
- [226] G. B. Fields, R. L. Noble <Solid-phase peptide-synthesis utilizing 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino acids> *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1990**, *35*, 161-214.
- [227] M. Patek <Multistep Deprotection for Peptide Chemistry> *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1993**, *42*, 97-117.
- [228] A. Paquet <Introduction of 9-fluorenylmethoxycarbonyl, trichloroethoxycarbonyl, and benzyloxycarbonyl amine protecting groups into

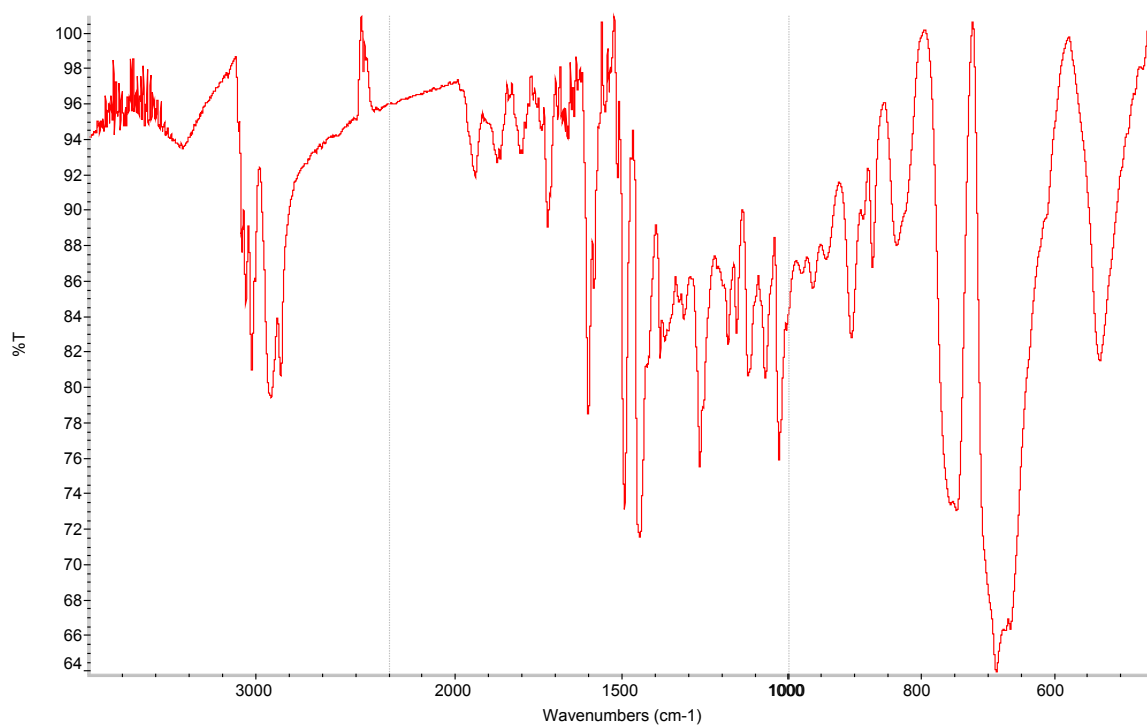
- O-protected hydroxyamino acids using succinimidyl carbonates> *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 976-980.
- [229] L. Lapatsanis, G. Miliadis, K. Froussios, M. Kolovos <Synthesis of *N*-2,2,2-(Trichloroethoxycarbonyl)-*L*-amino Acids and *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-*L*-amino Acids Involving Succinimidoxycarboxylate Anion as a Leaving Group in Amino Acid Protection> *Synthesis* **1983**, 671-673.
- [230] C.-D. Chang, M. Waki, M. Ahmad, J. Meienhofer, E. O. Lundell, J. D. Haug <Preparation and properties of *N*^α-9-fluorenylmethoxycarbonylamino acids bearing *tert*.-butyl side chain protection> *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1980**, *15*, 59-66.
- [231] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco <Pyridinium *p*-Toluenesulfonate - Mild and Efficient Catalyst for Tetrahydropyranylation of Alcohols> *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772-3774.
- [232] K. F. Bernady, M. B. Floyd, J. F. Poletto, M. J. Weiss <Prostaglandins and congeners. 20. Synthesis of prostaglandins via conjugate addition of lithium *trans*-1-alkenyltrialkylalanate reagents - Novel reagent for conjugate 1,4-additions> *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438-1447.
- [233] D. Enders, W. Mies <(S)-(-)-1-Amino-2-(siloxymethyl)pyrrolidines - Novel and Efficient Reagents for Chromatographic Resolution of α -Substituted Aldehydes> *Chem. Commun.* **1984**, 1221-1223.
- [234] A. Rosling, F. Fulop, R. Sillanpää, J. Mattinen <Synthesis and conformational behaviour of 2-phenylperhydropyrrolo [1,2-d][1,3,4]oxadiazine and 2-phenylperhydropyrido[1,2-d][1,3,4]oxadiazine; new heterocyclic ring systems> *Heterocycles* **1997**, *45*, 95-106.
- [235] C. Gioeli, J. B. Chattopadhyaya <The fluorenylmethoxycarbonyl group for the protection of hydroxygroups - Its application in the synthesis of an octathymidylic acid fragment> *Chem. Commun.* **1982**, 672-674.
- [236] J. H. Kirchhoff, J. Köbberling, S. Bräse, D. Enders, DE 100 07 708.8, Germany, **2000**.
- [237] J. H. Kirchhoff, S. Bräse, D. Enders <A Novel Hydrazine Linker Resin and Its Application for the Solid-Phase Synthesis of α -Branched Primary Amines> *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 71-77.

- [238] D. Enders, J. H. Kirchhoff, J. Köbberling, T. H. Peiffer <Asymmetric synthesis of α -branched primary amines on solid support via novel hydrazine resins> *Org. Lett.* **2001**, 3, 1241-1244.
- [239] R. Lazny, M. Michalak <Application of piperazine-derived hydrazone linkers for alkylation of solid-phase immobilized ketones> *Synlett* **2002**, 1931-1934.
- [240] J. Köbberling <Neue Ankergruppen für die enantioselektive kombinatorische Festphasensynthese> *Dissertation*, RWTH Aachen **2001**.
- [241] C. Sylvain, A. Wagner, C. Mioskowski <Ozone: A versatile reagent for solid phase synthesis> *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1043-1044.
- [242] B. Jenniches <Kombinatorische Synthese von Glycopeptidmimetika> *Dissertation*, RWTH Aachen **2000**.
- [243] U. Müllenmeister <Stereokombinatorische Synthese von Desoxyzuckern> *Dissertation*, RWTH-Aachen **2000**.
- [244] C. Pothion, M. Paris, A. Heitz, L. Rocheblave, F. Rouch, J. A. Fehrentz, J. Martinez <Use of ozonolysis in the synthesis of C-terminal peptide aldehydes on solid support> *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7749-7752.
- [245] M. Paris, A. Heitz, V. Guerlavais, M. Cristau, J. A. Fehrentz, J. Martinez <Synthesis of peptide aldehydes on solid support using ozonolysis> *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7287-7290.
- [246] B. J. Hall, J. D. Sutherland <Practical method for the combinatorial synthesis of peptide aldehydes> *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6593-6596.
- [247] J. S. Panek, B. Zhu <Asymmetric crotylation reactions on solid support: Synthesis of stereochemically well-defined polypropionate-like subunits> *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12022-12023.
- [248] T. Saito, E. Niki, T. Shiono, Y. Kamiya <Oxidative-Degradation of Polymers. 5. Ozonization of Polypropylene and Polystyrene in Carbon-Tetrachloride> *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 1153-1157.
- [249] T. Suzuki, T. Shibata, K. Soai <Enantioselective addition of dialkylzincs to *N*-diphenylphosphinylimines using polymer-supported *N,N*-dialkylnorephedrine as chiral ligands> *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2757-2760.
- [250] T. Suzuki, N. Narisada, T. Shibata, K. Soai <Enantioselective alkylation of *N*-diphenylphosphinylimine with dialkylzincs using copolymerized chiral ligands> *Polym. Adv. Technol.* **1999**, 10, 30-38.

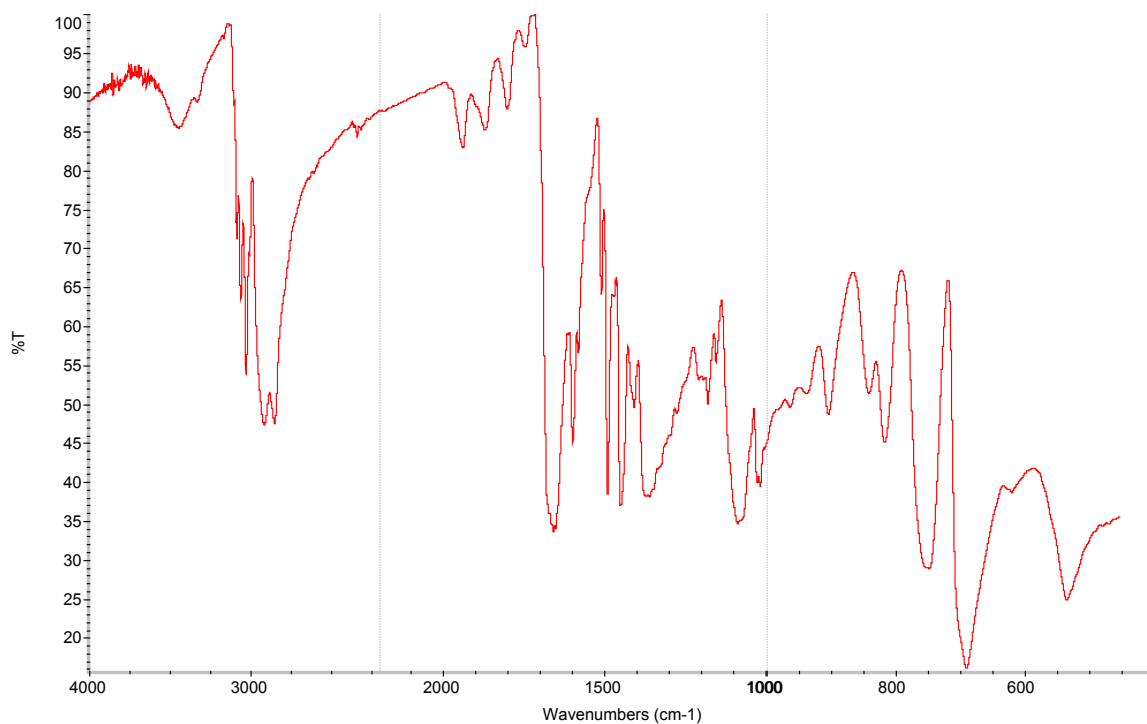
- [251] A. A. ElShehawy, M. Y. Abdelaal, K. Watanabe, K. Ito, S. Itsuno <Enantioselective allylation of *N*-(trimethylsilyl)benzaldehyde imine using polymer-supported chiral allylboron reagents> *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1731-1734.
- [252] S. Itsuno, A. A. El-Shehawy, M. Y. Abdelaal, K. Ito <Asymmetric reactions on polymers: diastereoselective allylation of polymer-supported chiral imines> *New J. Chem.* **1998**, 22, 775-777.
- [253] A. R. Katritzky, L. Xie, G. Zhang, M. Griffith, K. Watson, J. S. Kiely <Synthesis of primary amines via nucleophilic addition of organometallic reagents to aldimines on solid support> *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7011-7014.

7 Anhang: IR-Spektren

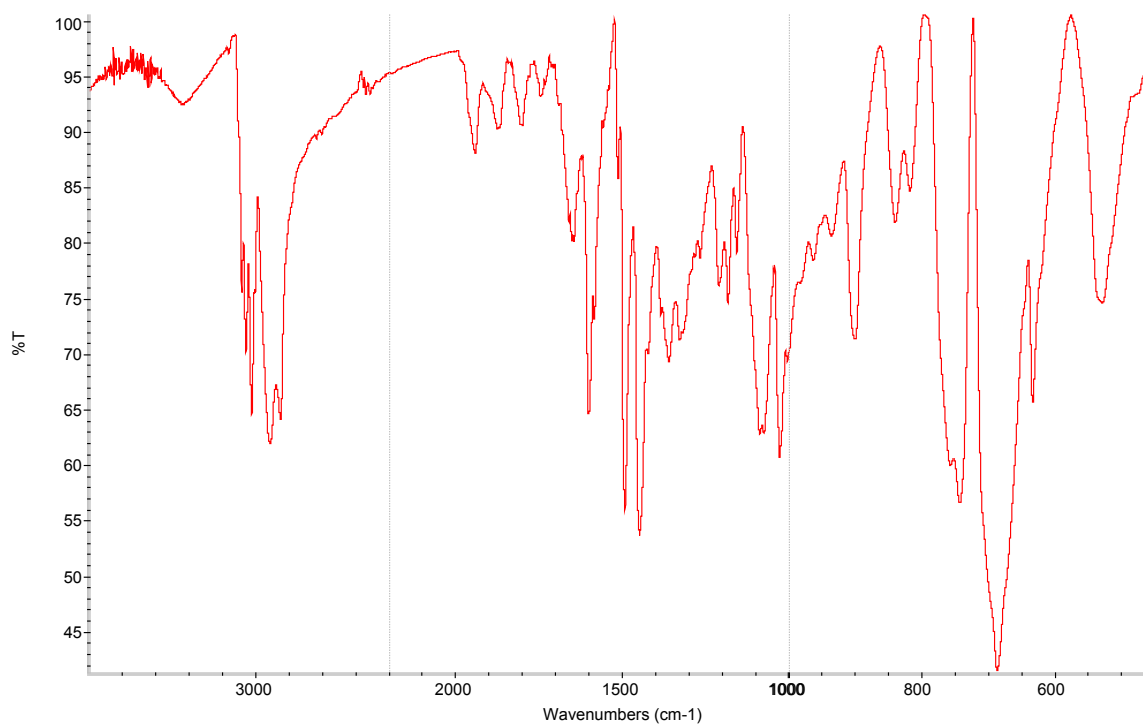
Merrifield-Harz



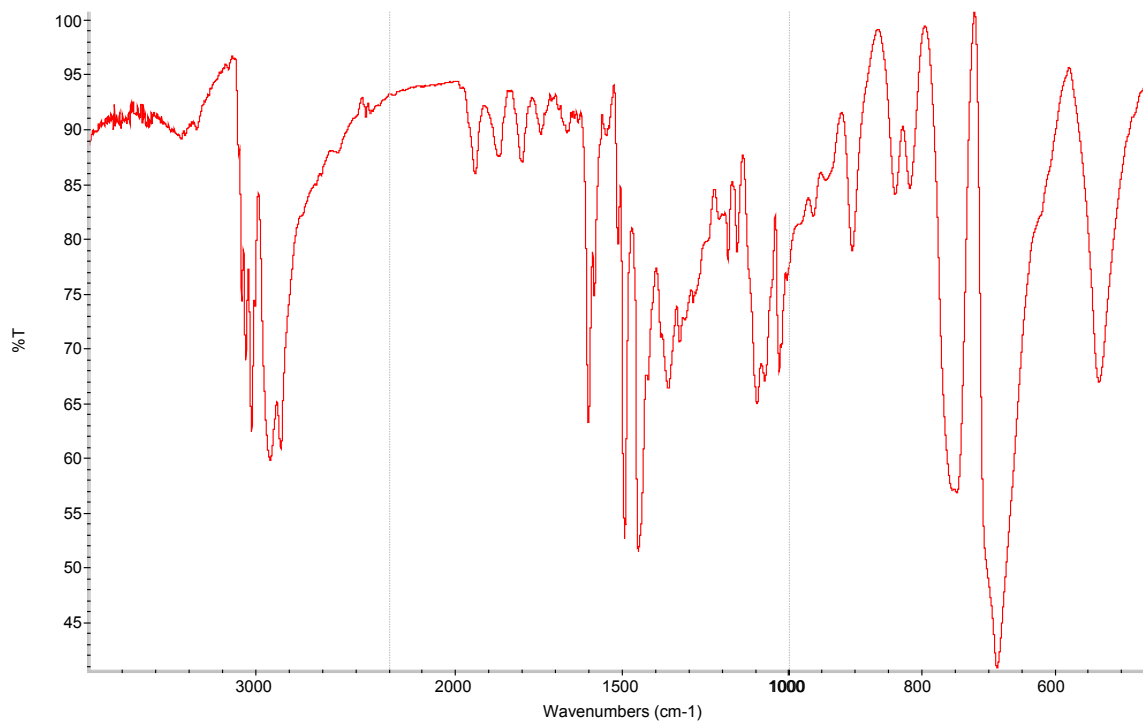
(*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-formyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (138)



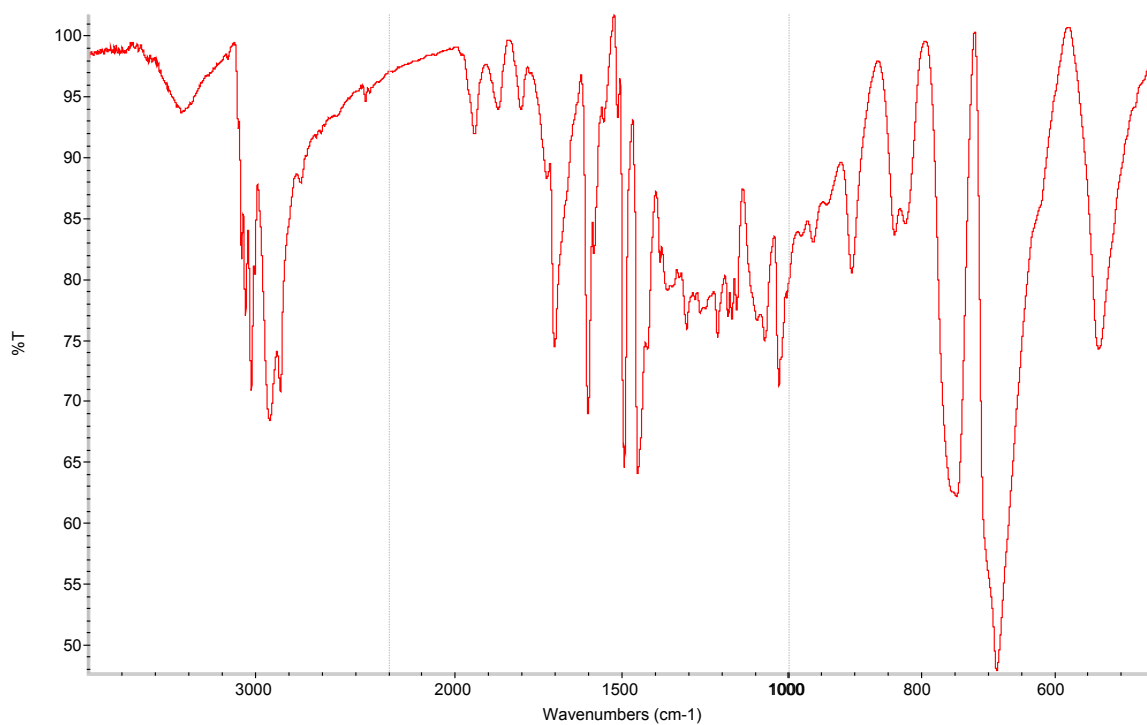
(*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-trityl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (134)



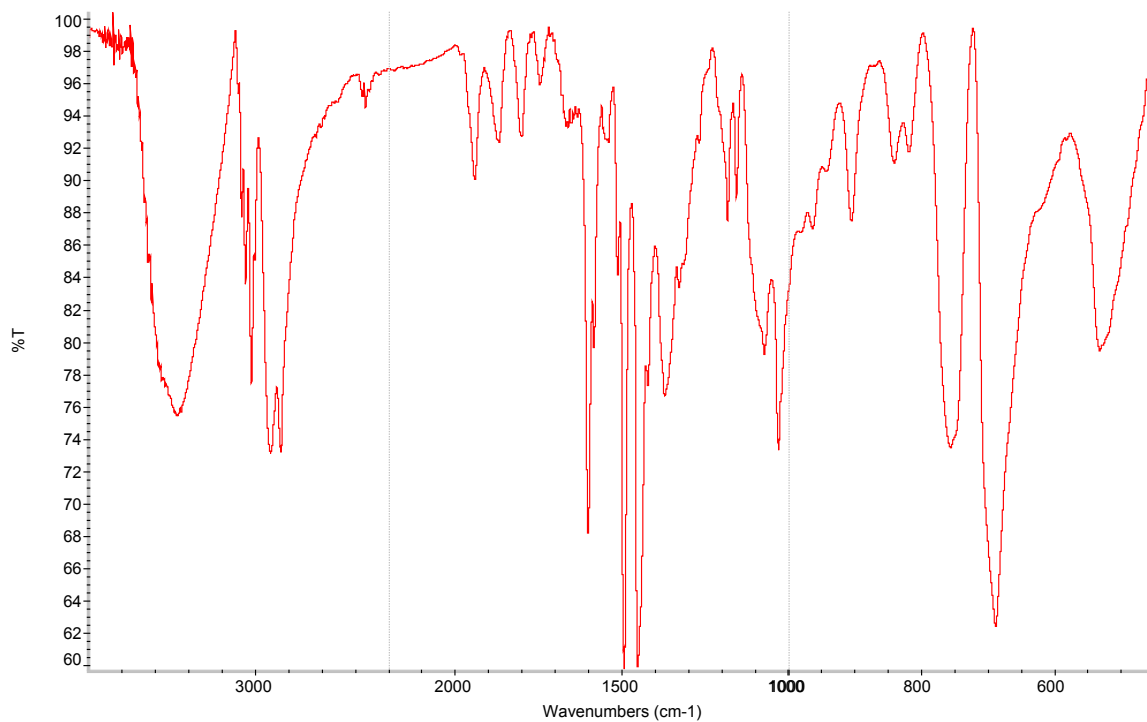
(*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan (138)



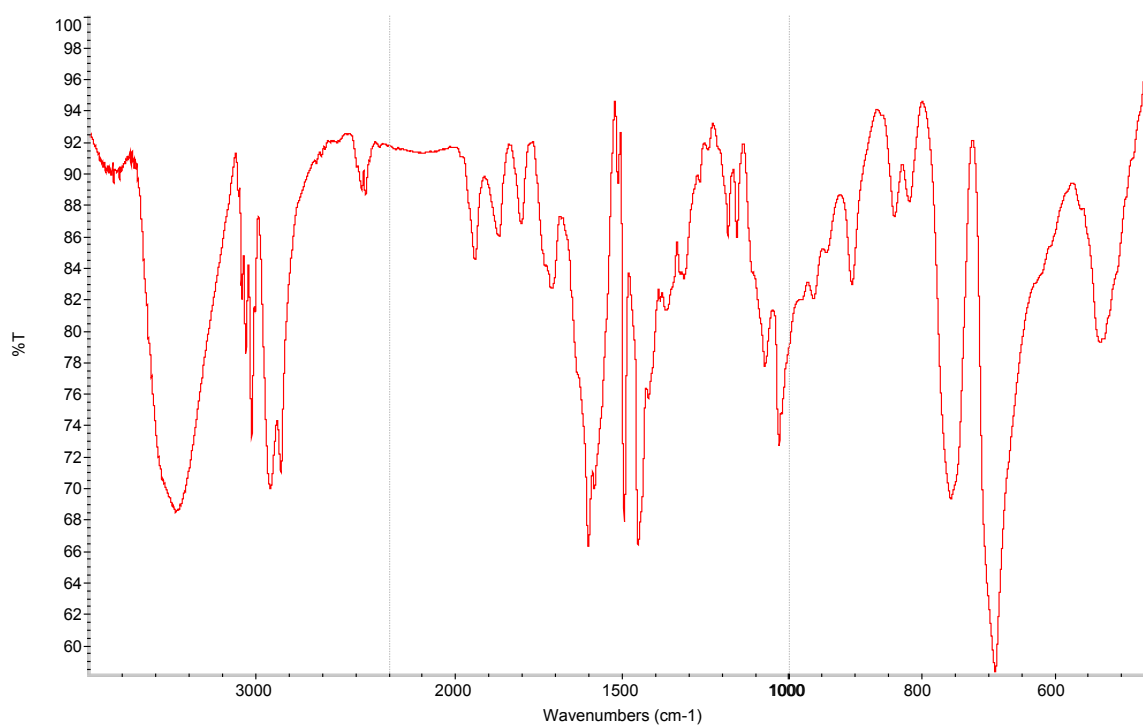
(*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-nitroso-2-azabicyclo[3.3.0]octan (139)



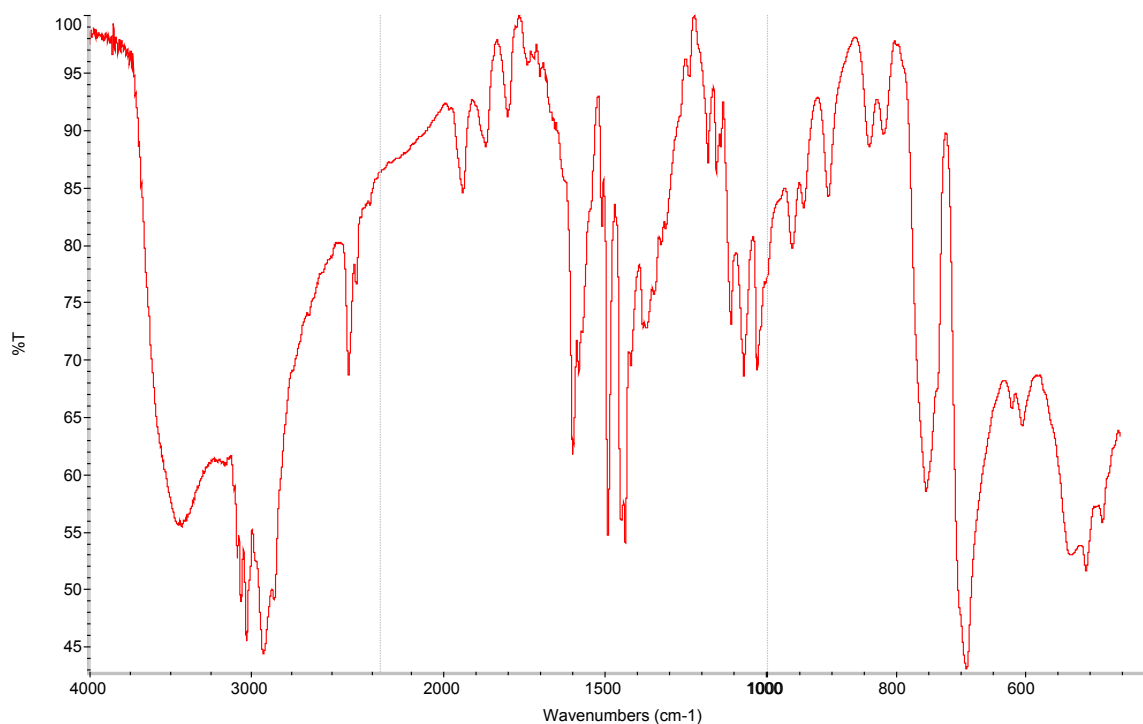
(*all-R*)-3-(PS-methyloxy)-2-amino-2-azabicyclo[3.3.0]octan (140)



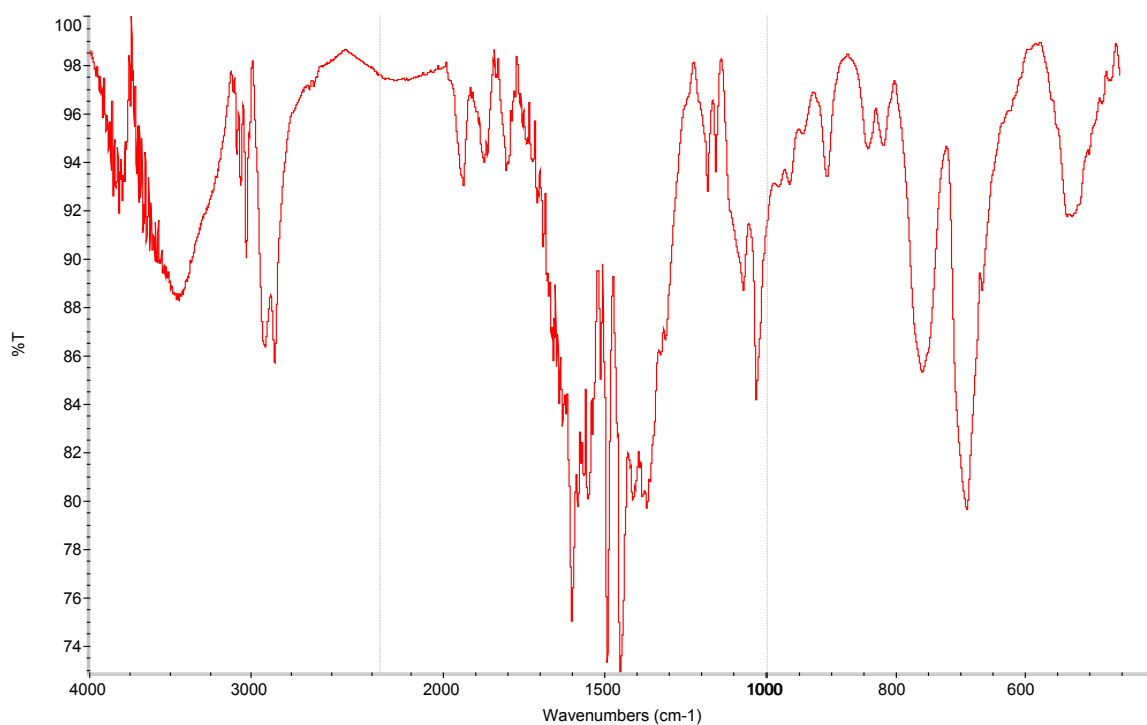
(*all-R*)-[3-(PS-methyloxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(1-ethylpropyliden)-amin (172)



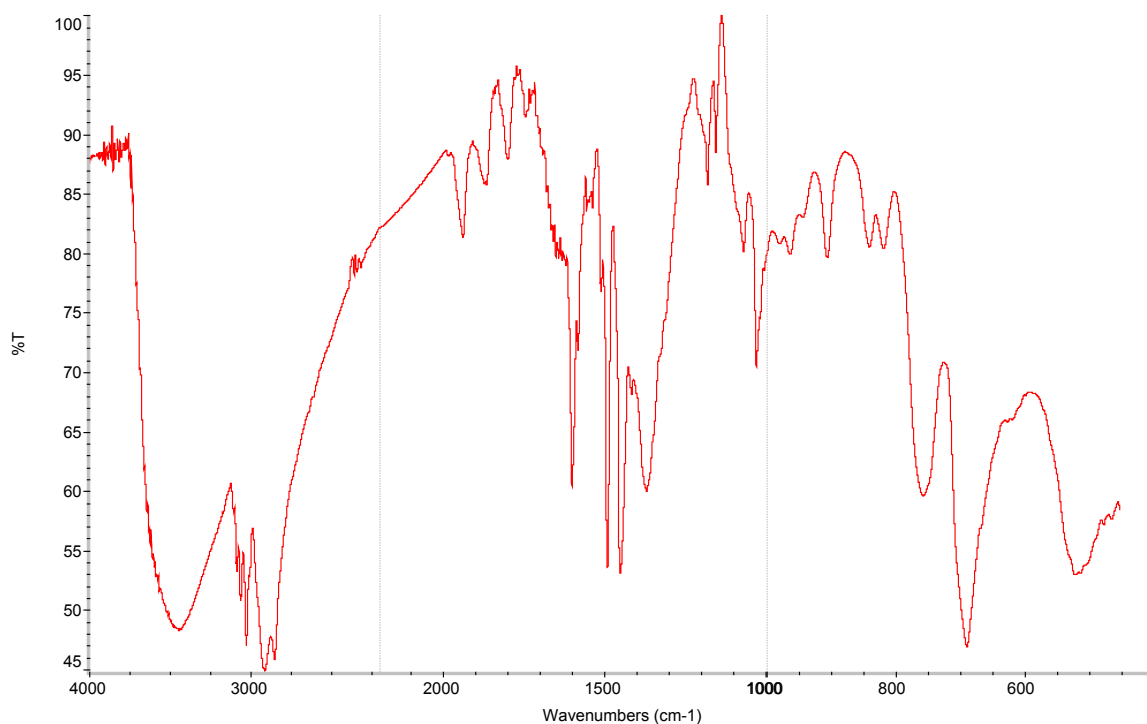
(*all-R*)-[3-(PS-methyloxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(cyclohexyliden)-amin (173)



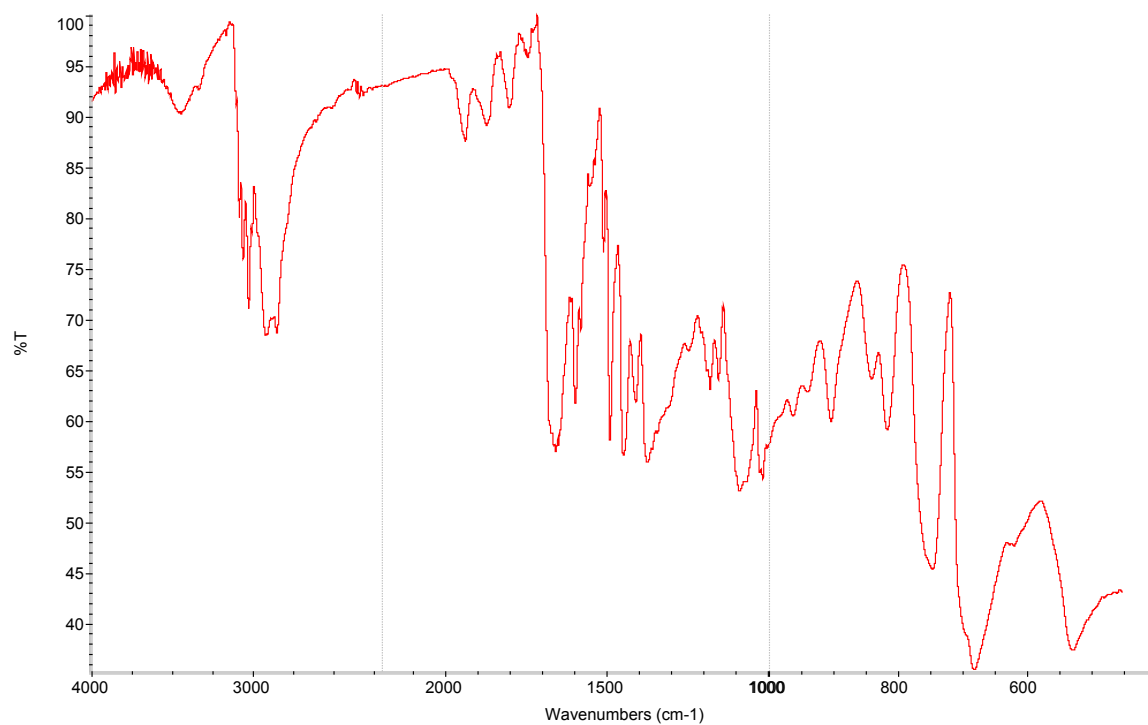
(*all-R*)-[3-(PS-methyloxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(ethyl-2-methylpentyliden)-amin (178)



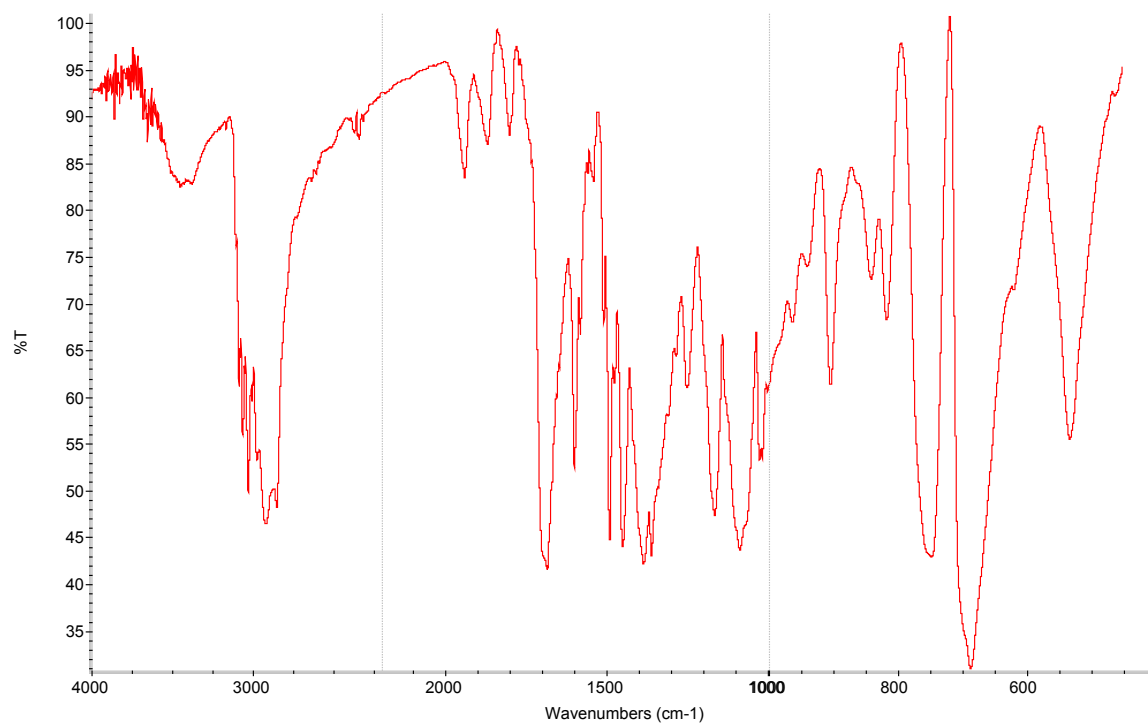
(*R,R,R,S*)-[3-(PS-methyloxy)-2-azabicyclo[3.3.0]octan-1-yl]-(2-methylcyclohexyliden)-amin (179)



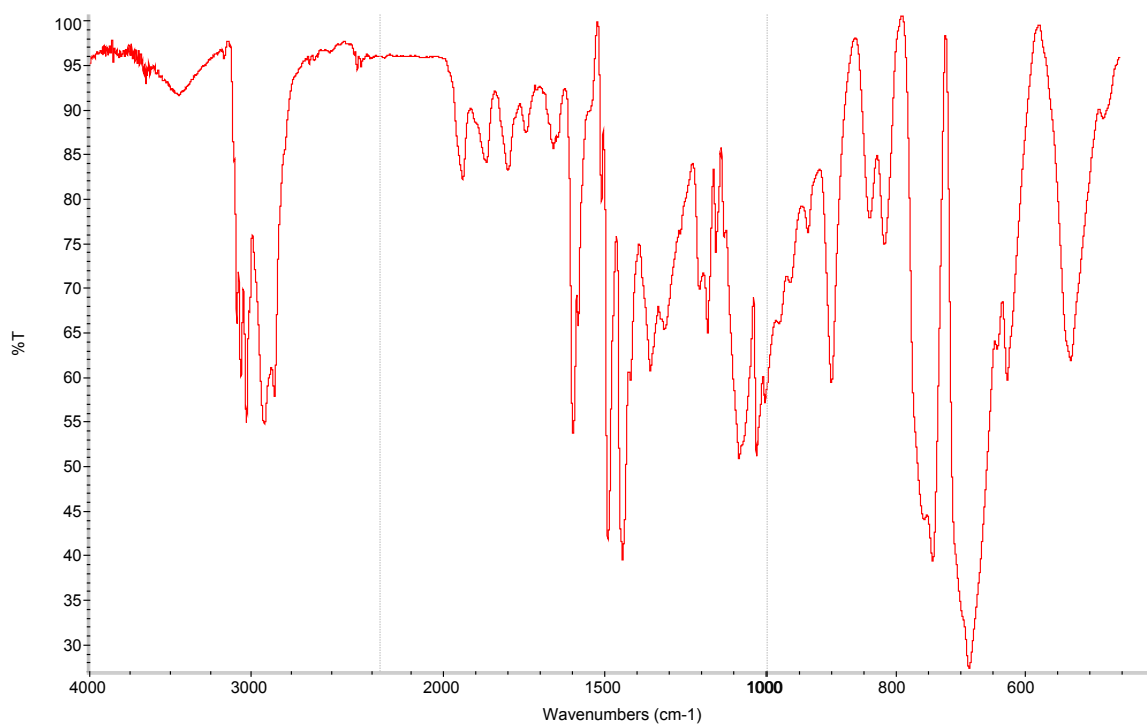
(S)-2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-carbaldehyd (40)



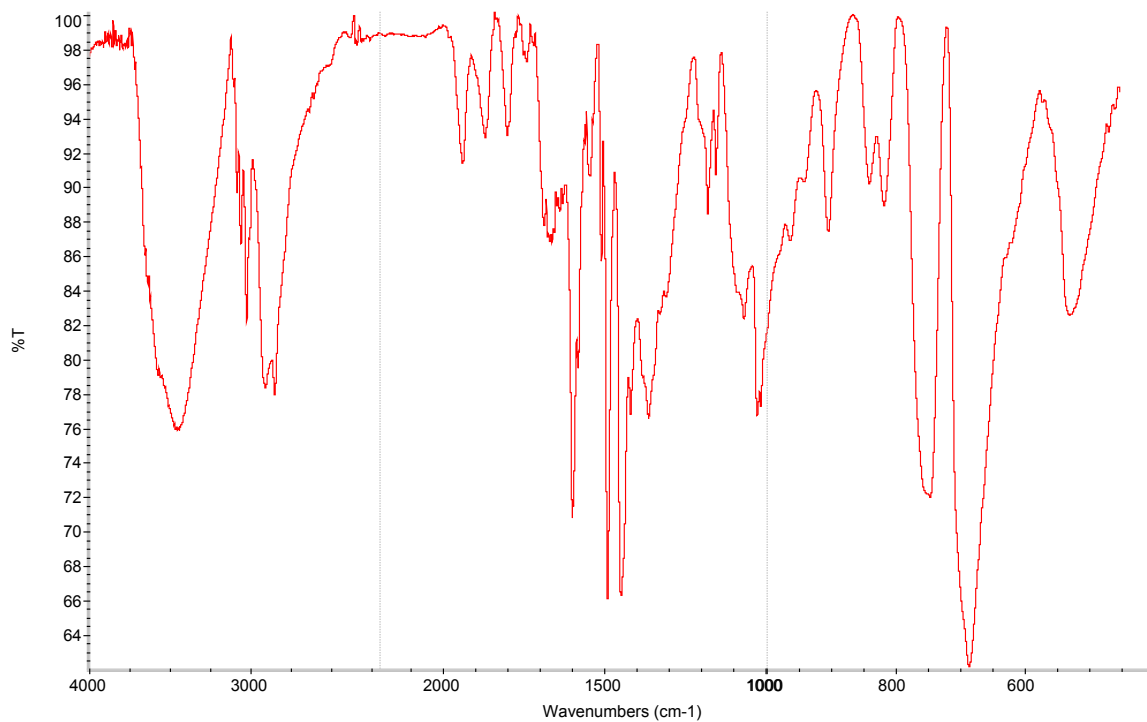
(S)-2-(PS-methyloxy)-1-*tert*-butyloxycarbonyl-pyrrolidin (133b)



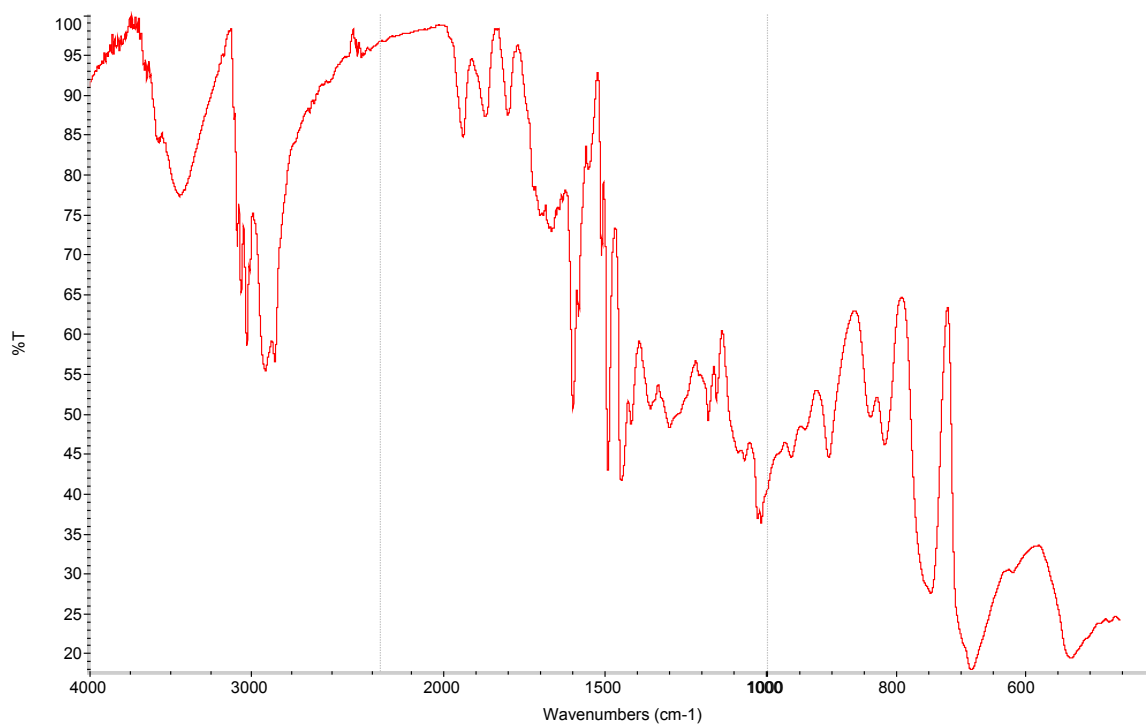
(S)-2-(PS-methyloxy)-1-trityl-pyrrolidin (133a)



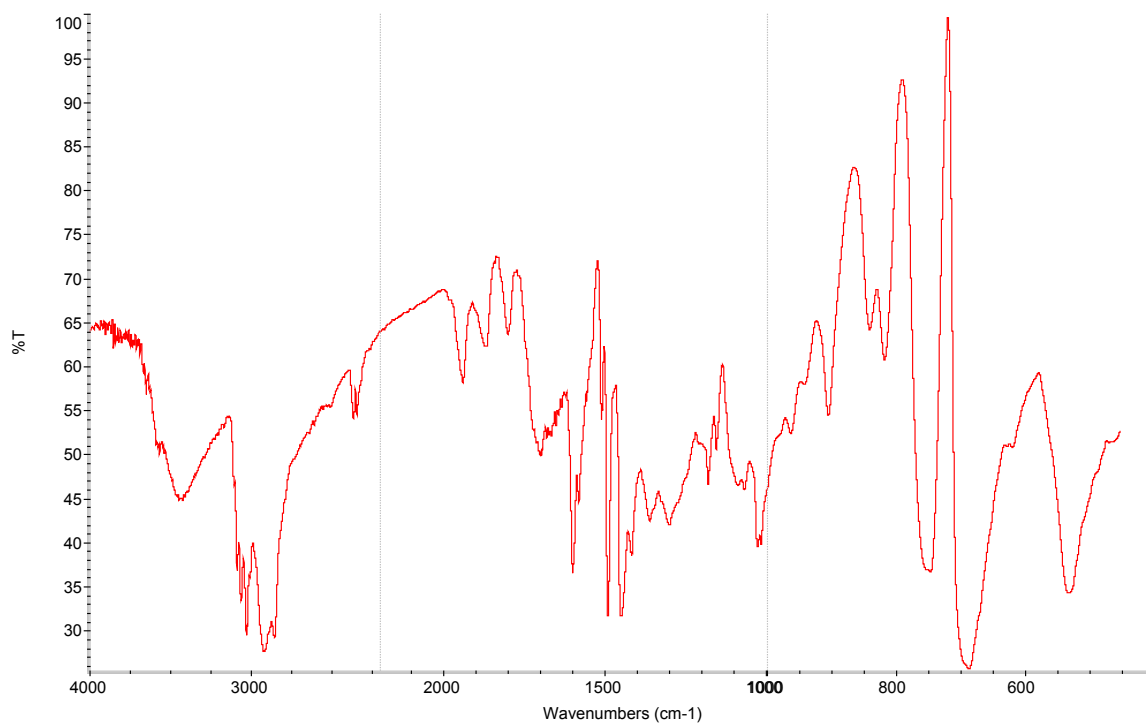
(S)-2-(PS-methyloxy)-1-amino-pyrrolidin (41)



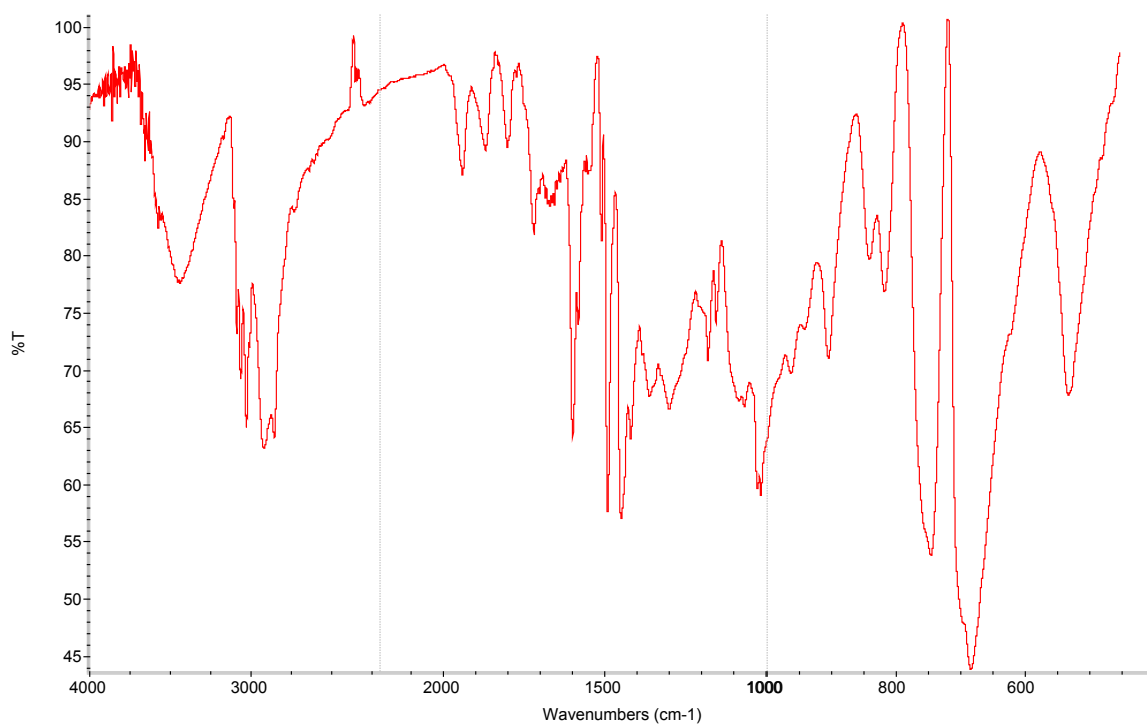
(S)-[2-(PS-methoxy)-pyrrolidin-1yl]-(1-ethylpropyliden)-amin (170)



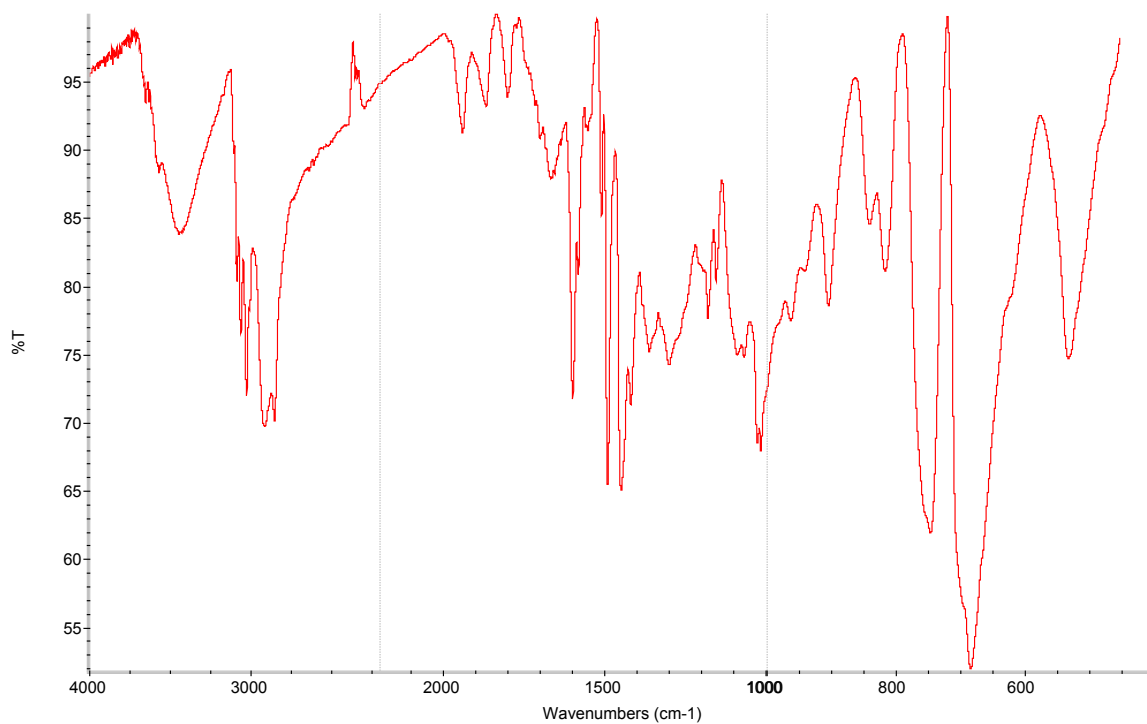
(S)-[2-(PS-methoxy)-pyrrolidin-1yl]-(cyclohexyliden)-amin (171)



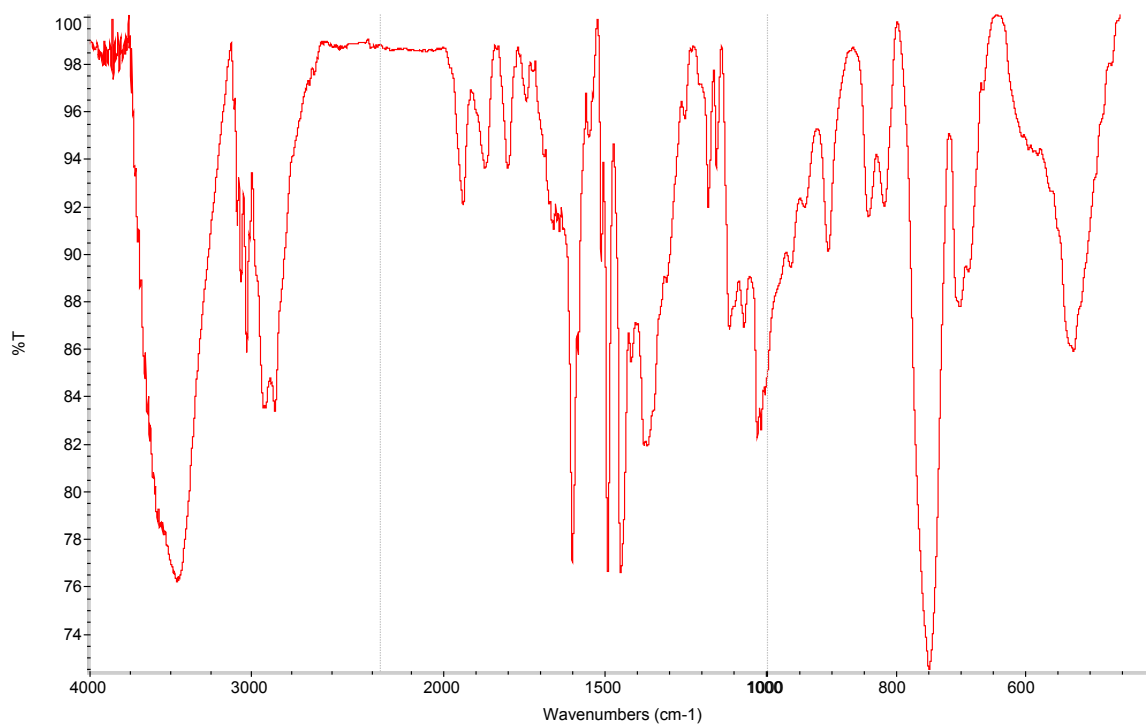
(S)-[2-(PS-methoxy)-pyrrolidin-1-yl]-(3-phenylpropyliden)-amin (174)



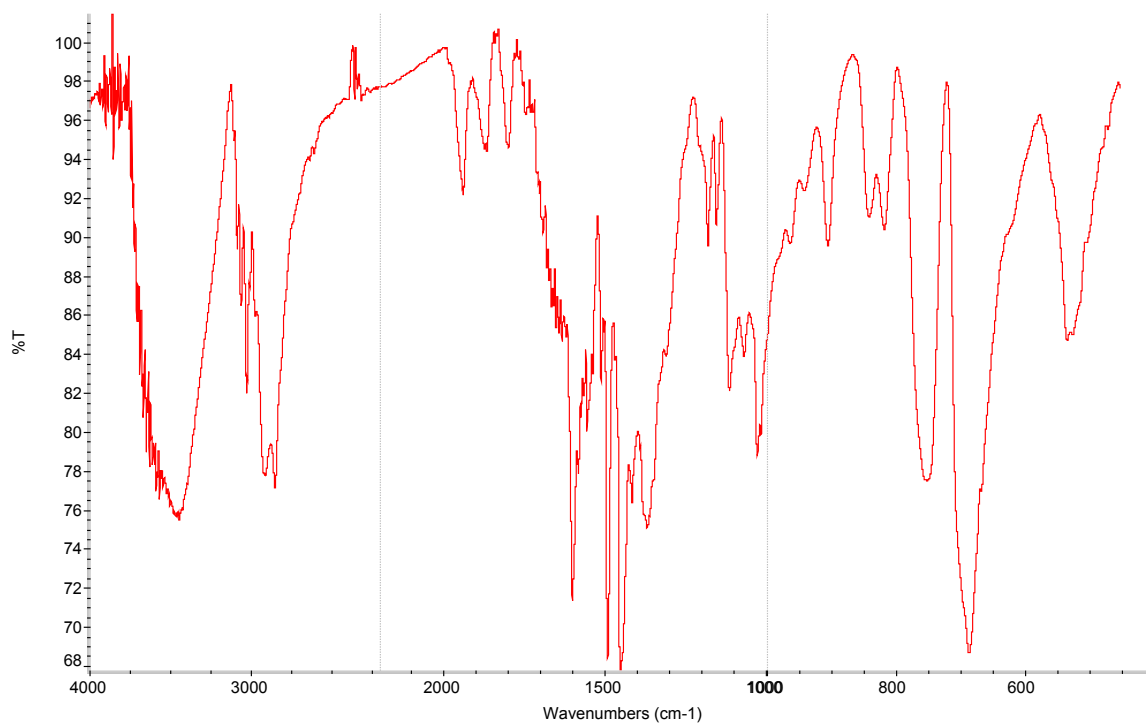
(S)-[2-(PS-methoxy)-pyrrolidin-1-yl]-(4-methylbenzyliden)-amin (175)



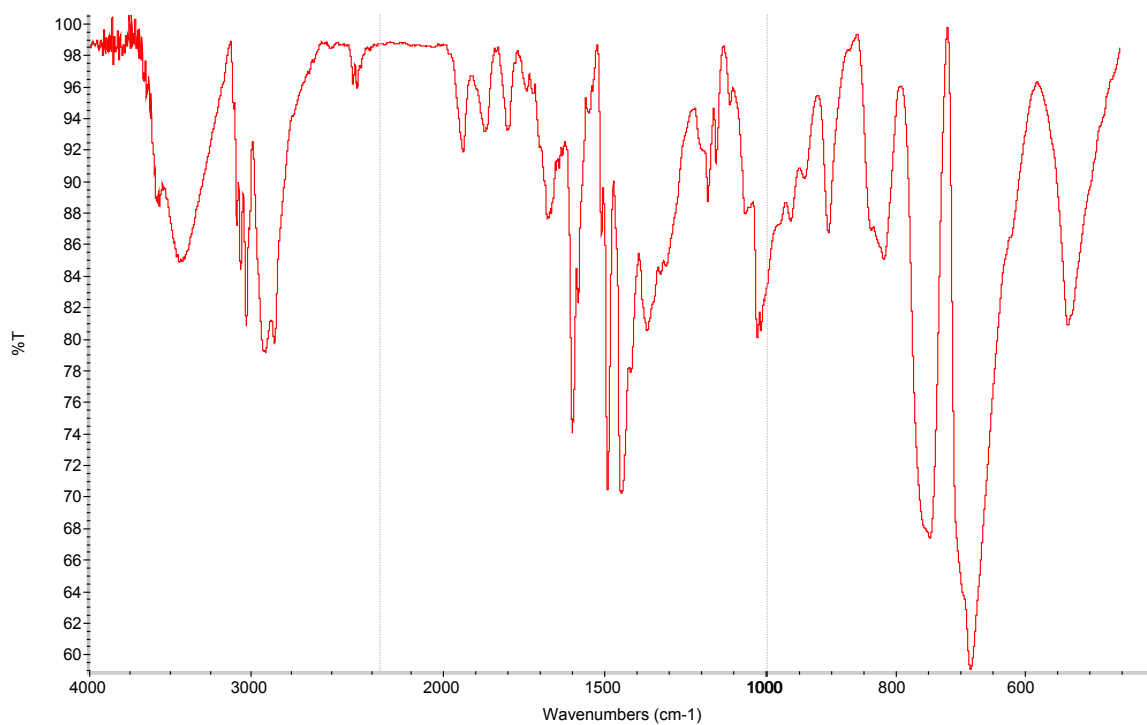
(S,S)-[2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(1-ethyl-2-methylpentyliden)-amin (176)



(S,R)-[2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(2-methylcyclohexyliden)-amin (177)



(S,R)-[2-(PS-methyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(1-phenethylheptyl)-amin (197)



Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Jürgen Schooren
Geburtsdatum:	29.08.1969
Geburtsort:	Mönchengladbach
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schul Ausbildung

08 / 1976 – 07 / 1980	kath. Grundschule Niederkrüchten
08 / 1980 – 05 / 1989	St. Wolfhelm Gymnasium der Gemeinde Schwalmtal
05 / 1989	Abitur am oben genannten Gymnasium

Wehrdienst

06 / 1989 – 08 / 1990	Fernmeldesoldat in Oldenburg und Coesfeld
-----------------------	---

Hochschulausbildung

10 / 1990 – 05 / 1993	Chemie-Grundstudium an der RWTH Aachen
05 / 1993	Diplom-Vorprüfung in Chemie
06 / 1993 – 10 / 1996	Chemie-Hauptstudium an der RWTH Aachen
10 / 1996	mündliche Diplomprüfungen Chemie
12 / 1996 – 06 / 1997	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen unter der Anleitung von Prof. Dr. W.-D. Fessner
06 / 1997	Abschluss des Chemiestudiums
06 / 1997 – 09 / 1998	Dissertation am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen unter der Anleitung von Prof. Dr. W.-D. Fessner
10 / 1997 – 07 / 2003	Dissertation am Institut für Organische Chemie der TU Darmstadt unter der Anleitung von Prof. Dr. W.-D. Fessner